EINFLUSS EINER AKUTEN BETA–REZEPTORENBLOCKADE AUF BLUTDRUCK, RENIN–, ALDOSTERON– UND CORTISOLSEKRETION BEI ESSENTIELLER HYPERTENSION

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
WOLFGANG GRAMANN
aus Elspe

Bonn 1976

EINFLUSS EINER AKUTEN BETA–REZEPTORENBLOCKADE AUF BLUTDRUCK, RENIN–, ALDOSTERON– UND CORTISOLSEKRETION BEI ESSENTIELLER HYPERTENSION

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
WOLFGANG GRAMANN
aus Elspe

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K. O. Stumpe
2. Gutachter: Prof. Dr. A. W. von Eiff

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Bonn
Direktor: Professor Dr. med. F. Krück

Druck: Richard Schwarzbold, Witterschlick b. Bonn

Für Anne und Tobias

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0025

INHALTSVERZEICHNIS Seite

I. Einleitung 6

II. Methodik

A. Patienten 11
B. Versuchsanordnung 14
C. Blutentnahme, Blutdruck- und Pulsfrequenz-
messung 15
D. Labormethoden
1. Bestimmung der Plasma - Reninaktivität 16
2. Bestimmung der Plasma - Aldosteron-
konzentration 17
3. Bestimmung der Plasma - Cortisol-
konzentration 17
4. Bestimmung der Serum- und Urinelektrolyte .. 18
5. Mathematische Auswertung 18

III. Ergebnisse

A. Grenzwerthypertonie und akute Beta -
Rezeptorenblockade 19
B. Fixierte essentielle Hypertonie und akute
Beta - Rezeptorenblockade 22

IV. Diskussion 25

V. Zusammenfassung, Schlüsselwörter 36

VI. Abbildungen und Tabellen 38

VII. Literaturverzeichnis 53

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1958 wurde von Powell und Slater mit dem Dichlorisoproterenol erstmals eine beta - blockierende Substanz in die Klinik eingeführt (96). Eine Beta - Rezeptorenblockade beinhaltet eine spezifische, kompetetive und damit reversible Blockade der erstmals von Ahlquist (2) und Lands et al. (73) als typische beta - adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation. Intensive Forschung machten in der Folgezeit eine Beta - Rezeptorenblockade zu einem therapeutischen Prinzip bei einer Reihe von Erkrankungen. Die heute wichtigsten Indikationen sind: Koronarinsuffizienz (Angina pectoris), hyperkinetisches Herzsyndrom, subvalvuläre muskuläre Aortenstenose und verschiedene Arten tachykarder Herzrhythmusstörungen. Seit im Jahre 1964 Prichard und Gillam (97,98) sowie Schröder und Werkö (1o6) erstmals einen antihypertensiven Effekt der Betablocker beschrieben und dieser von vielen Untersuchern und an einem großen Patientengut bestätigt wurde (4,21,44,49,95,99,114,149), findet die medikamentöse Blockade der beta - adrenergen Rezeptoren auch bei der arteriellen Hypertonie seit einigen Jahren eine weltweite Anwendung. Wenn auch der antihypertensive Effekt unbestritten ist, sind die Vorstellungen darüber, wie die blutdrucksenkende Wirkung zustande kommt, unklar.

In der Diskussion über mögliche antihypertensive Wirkungsmechanismen der Beta - Rezeptorenblocker werden neben einer Empfindlichkeitssteigerung der Barorezeptoren (Resetting), ausgelöst durch andauernde Verminderung des beta - adrenergen Herzantriebes mit nachfolgender Abnahme der Afferenz der Barorezeptoren (98,1oo,149), eine Reduktion des Plasmavolumens angeführt, die sowohl bei kurzfristiger als auch bei Langzeitverabreichung von Propranolol beobachtet wurde (68,125). Außerdem soll eine bisher nur an isolierten Organen

nachgewiesene guanethidinähnliche Hemmung der postganglionären Übertragung im sympathischen Nervensystem wichtig sein (89). Mehr im Vordergrund der Betrachtungen stehen allerdings folgende drei Hypothesen:

Nach der ersten sollen die hämodynamischen Wirkungen einer Beta - Rezeptorenblockade für die Blutdrucksenkung verantwortlich sein. Einige Betablocker, vor allem Propranolol, reduzieren das Herzminutenvolumen, und zwar durch eine Verminderung der Herzfrequenz, der Kontraktionskraft und -geschwindigkeit und der Reizleitungsgeschwindigkeit (41,48, 82,101). Die durch die Verminderung des Herzzeitvolumens eintretende reflektorische Vasokonstriktion wird bei persistierender Applikation des Beta - Adrenolytikums wieder aufgehoben und es kommt zur Blutdrucksenkung (124).

Ferner könnte dem antihypertensiven Effekt der Betablocker ein zentraler Mechanismus zugrunde liegen. Dafür sprechen der langandauernde Blutdruckabfall und die bradykarde Herzaktion nach intrazerebroventrikulärer Injektion von Propranolol bei Hunden (26,116), Katzen (36,72) und Kaninchen (40,102). Die Mechanismen, die die Blutdrucksenkung nach intrazerebroventrikulärer Applikation von Propranolol zugrunde liegen, sind unklar.

Eine letzte, neuerdings in den Mittelpunkt des Interesses gerückte Hypothese sieht die Suppression der Reninsekretion durch Beta - Rezeptorenblocker (23,27,61,85,143,145) im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung. Der Einfluß des Renin - Angiotensin - Aldosteronsystems auf den Blutdruck ist heute allgemein anerkannt (112). So sind Störungen dieses Systems unter anderem beteiligt bei der Pathogenese der malignen Hypertonie (78), der renovaskulären Hypertonie (42), und möglicherweise der Hypertension nach oralen Kontrazeptiva (77).

Der Blutdruckanstieg resultiert einerseits aus einer durch Angiotensin-II induzierten Vasokonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstandes, andererseits aus einer Volumenvermehrung, die auf eine durch Aldosteron vermittelte Zunahme der tubulären Natriumrückresorption zurückzuführen ist (111). Für die Beteiligung einer gesteigerten Angiotensin-II-Aktivität an der Blutdruckerhöhung bei hoher Plasma-Reninaktivität spricht eine signifikante Blutdrucksenkung nach intravenöser Zufuhr des spezifischen Angiotensin-II-Antagonisten Saralasin (19,119).

In diesem Zusammenhang sei kurz auf die heute diskutierten Theorien über die Regulation der Renin- und Aldosteronsekretion hingewiesen. Maßgeblich beteiligt an der Regulierung der Aldosteronausschüttung sind folgende Faktoren: das Renin - Angiotensin - System, die Achse Hypophyse - ACTH - Zona glomerulosa der Nebennierenrinde und die Natrium- und Kaliumkonzentration im Blut (14,25,53,58,111). Bezüglich der Steuerung der Reninsekretion wird angenommen, daß als intrarenale Mechanismen Druck- und Volumenrezeptoren (Barorezeptoren) im Bereich des juxtaglomerolären Apparates des Vas afferens, die auf Änderungen der Wandspannung der afferenten Arteriole reagieren (12,13,127,146), als auch Chemorezeptoren der Macula densa des distalen Tubulus, mit der tubulären Natriumbeladung als Meßgröße, von Bedeutung sind (9o,126,132,133). Auch eine Reihe von humoralen Faktoren, wie Kalium (1,18,1o8,135), Adiuretin (1o9,123), Angiotensin-II (37,1o9), Östrogene (32,33, 69,77)und schließlich das sympathisch - adrenerge Nervensystem mit Beta - Rezeptoren und Katecholaminen als Mediatoren scheinen von Bedeutung zu sein (7,28,31,37,46,65,81,131,144). Eine durch Manipulation des sympathischen Nervensystems induzierte Reninfreisetzung läßt sich durch Propranolol, nicht jedoch durch das Alpha - Adrenolytikum Phenoxybenzamin blockieren (6). Dieser Hinweis auf eine Beteiligung von Beta - Rezeptoren und

nicht von Alpha - Rezeptoren an der Regulierung der Reninsekretion wird durch andere Autoren bestätigt (3,84).

Die Verminderung der Reninfreisetzung durch Verabreichung von Betablockern zusammen mit der Blutdrucksenkung hat zu dem Schluß geführt, daß der antihypertensive Effekt Folge einer Reninsuppression sei. Laragh und Mitarb. fanden eine signifikante Korrelation zwischen der hyporeninämischen und antihypertensiven Wirkung von Propranolol (21). Diese Korrelation wurde von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt (11,15,17, 61,85). Da für Propranolol sogar eine blutdrucksenkende Wirkung ohne Verminderung der Plasma - Reninaktivität (44) und bei Patienten, die von Propranolol auf Prindolol umgesetzt wurden, ein Anstieg der Plasma - Reninaktivität bei gleichbleibender Blutdrucksenkung beschrieben wurde (118,122), ist die kausale Bedeutung des reninsenkenden Effektes von Beta - Rezeptorenblockern für das Zustandekommen des Blutdruckabfalles jedoch keineswegs sicher.

Die Ursache dafür, daß die genannten Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, ist unklar. Möglicherweise sind unterschiedliche Untersuchungsverfahren, verschiedene Kriterien bei der Auswahl der Patienten, methodische Schwierigkeiten bei der Reninbestimmung und unterschiedliche Dosierung der Betablocker verantwortlich. Außerdem sind Aussagen auf Grund von Einzelmessungen kaum möglich, da selbst unter physiologischen Bedingungen und einer kontrollierten Natriumbilanz die Reninaktivität starken Schwankungen unterliegt (12o).

Um weitere Aufschlüsse über den antihypertensiven Wirkungsmechanismus der Beta - Rezeptorenblocker zu gewinnen wurde in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit essentieller Hypertonie der Einfluß einer akuten (intravenösen) Beta - Rezeptorenblockade auf den arteriellen Blutdruck, die Plasma -

Reninaktivität und die Aldosteron- und Cortisolsekretion in halbstündlichen Intervallen über einen Zeitraum von zehn Stunden untersucht. Neben einer Antwort auf die erörterten Probleme sollte die synchrone Bestimmung von Plasma - Reninaktivität, Plasma - Aldosteron und - Cortisol eine Aussage darüber erlauben, ob etwaige Veränderungen der Aldosteronsekretion durch Schwankungen der ACTH-Freisetzung oder durch eine Änderung der renalen Reninausschüttung verursacht werden.

Als Beta - Rezeptorenblocker verwandt wurden Propranolol (Dociton^{R}, 1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-propan-2-ol-hydrochlorid) und Prindolol (Visken^{R}, 1-(Indol-4-yl-oxy)-3-iso-propylamino-propan-2-ol). Prindolol wurde gewählt, weil es der zur Zeit auf molarer Basis am stärksten wirksame Betablocker ist (55,86). Außerdem unterscheidet sich Prindolol von Propranolol durch eine sympathomimetische Eigenwirkung ("intrinsic stimulant activity") (8,64), worunter die einem Beta - Adrenolytikum noch immanente beta - adrenomimetische Komponente verstanden wird, und eine im Tierversuch beschriebene Induktion eines Anstiegs der Reninaktivität (142).

II. METHODIK

A. Patienten

Untersucht wurden zwanzig junge, männliche Patienten mit kurzer Manifestationszeit der Hochdruckerkrankung. Weibliche Patienten wurden zu den Untersuchungen nicht herangezogen, weil sowohl die Plasma - Reninaktivität (32,33,34) als auch die Plasma - Aldosteronkonzentration (69) östrogenabhängig sind und demzufolge während des weiblichen Zyklus bzw. durch die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva eine für die Fragestellung dieser Arbeit störende Variation erfahren könnten. Männer jüngeren Alters wurden bevorzugt, weil die Plasma - Reninaktivität und die Plasma - Aldosteronkonzentration wie bei Normalpersonen auch bei Patienten mit essentieller Hypertonie mit dem Alter zu sinken scheinen (2o,34,1o4,136). Außerdem soll die Dauer der Hypertonie mit einer Senkung der Reninsekretion einhergehen (128).

Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung oder bradykarder Herzrhythmusstörung wurden wegen der Gefahr der Provokation einer akuten respiratorischen bzw. hämodynamischen Insuffizienz durch Beta - Rezeptorenblocker nicht berücksichtigt.

Die zu den Untersuchungen ausgewählten Patienten befanden sich zwischen dem 26. und 36. Lebensjahr bei einem mittleren Alter von 3o $\pm$ 5,3 Jahren. Das mittlere Gewicht betrug 78,6 $\pm$ 6,3 kg (jeweils M $\pm$ SD). Bei achtzehn Patienten wurde die Diagnose Hypertonie zum erstenmal gestellt, bei den beiden übrigen dauerte die Hochdruckanamnese ein bzw. zwei Jahre. Die ophtalmologische Untersuchung des Augenhintergrundes ergab bei zwei Patienten einen Fundus hypertonicus I nach der Keith - Wagener - Barker - Skala, worunter sich ein Patient mit leerer Hochdruckanamnese befand.

Mehrmalige ambulante Blutdruckkontrollen, die im Liegen nach zehnminütiger Ruhe durchgeführt wurden, zeigten bei neun Patienten eine konstante Erhöhung des Blutdrucks über 160/95 mm Hg. Hier wurde eine stabile oder fixierte Hypertonie ("substained hypertension") angenommen. Elf Patienten zeigten den Befund einer labilen oder Grenzwerthypertonie ("borderline hypertension") mit mittleren Blutdruckwerten zwischen 140/90 und 160/95 mm Hg mit allerdings gelegentlichen Werten über 160/100 und unter 140/90 mm Hg.

Zum Ausschluß einer sekundären, symtomatischen Hypertonie, wie renovaskulärem Hochdruck, primärem Hyperaldosteronismus, Hyperkortisolismus oder Phäochromozytom, wurden bei allen Patienten neben einer exakten Anamnese, einer klinisch - körperlichen Untersuchung und der üblichen apparativen und Labordiagnostik folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Natrium-, Kalium-, Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum,
- 51 Cr-EDTA Clearance,
- Abdomenleeraufnahme und intravenöses Urogramm,
- Natrium und Kalium im 24 - Stunden Sammelurin,
- Katecholaminausscheidung/ 24 Stunden,
- 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung/ 24 Stunden,
- T_3/T_4 - Test,
- Nierenarteriographie bei einem Patienten.

Alle Ergebnisse lagen im Normbereich. Da für eine neurogene Hypertonie kein Anhalt bestand, konnte bei jedem Patienten die Diagnose "Primäre, essentielle Hypertonie" angenommen werden.

Außerdem wurden bei allen Patienten die Plasma - Reninaktivität und die Plasma - Aldosteronkonzentration in Ruhe nach dreistündigem Liegen und nach Stimulation mit 40 mg

Furosemid und anschließender aktiver Orthostase bestimmt. Auch hier lagen zwar alle Werte im Normbereich, jedoch unterschieden sich die Patienten mit Grenzwerthypertonie signifikant von denjenigen mit fixiertem Hochdruck in der Stimulierbarkeit der Plasma - Reninaktivität (Normbereich: 2 - 12 ng/ml/3h). Während die Patienten mit Grenzwerthypertonie mit 9,12 $\pm$ o,44 ng/ml/3h (M $\pm$ SE) eine deutlich im oberen Normbereich liegende Antwort der PRA auf die Stimulation zeigten, war die entsprechende Reaktion der PRA bei den Patienten mit fixierter Hypertonie mit 3,6 $\pm$ o,96 ng/ml/3h (M $\pm$ SE) eher verhalten und lag im unteren Normbereich.

Vor Beginn der Experimente waren achtzehn Patienten noch nie und zwei seit sechs Wochen nicht mehr antihypertensiv behandelt worden. Alle Patienten wurden gebeten, in den zwei Wochen vor den Untersuchungen streng auf Nachsalzen der Nahrung zu verzichten. Nach Aufklärung über Art, Ziel und Durchführung der Untersuchungen gaben alle Patienten ihre schriftliche Einverständniserklärung.

B. Versuchsanordnung

Da für den Effekt aller Verbindungen aus der Gruppe der Beta - Rezeptorenblocker eine klare Dosis - Wirkungsbeziehung offensichtlich nicht besteht (29,99,113) und damit die mit einer fixen Dosis erzielten Reaktionen bei verschiedenen Patienten ganz erheblichen Schwankungen unterliegen, überdies die Sekretion von Renin, Aldosteron und Cortisol selbst unter physiologischen Bedingungen und unter einer kontrollierten Natriumbilanz individuell stark variieren kann (12o), sollte die Reaktion auf eine akute Beta - Rezeptorenblockade bei möglichst identischen Patientengruppen verglichen werden. Deshalb wurden die Messungen bei jedem der zwanzig Patienten sowohl unter Kontrollbedingungen als auch unter dem Einfluß von Prindolol und Propranolol durchgeführt.

Zur Erlangung optimaler Ruhebedingungen fanden die Untersuchungen bei den streng liegenden Patienten in einem ruhigen, abgedunkelten Raum statt. Über den zeitlichen Ablauf der Versuchsanordnung informiert Abbildung 1. Nach einer zweistündigen initialen Ruhephase erfolgten die Messungen über einen Zeitraum von zehn Stunden von 2o.oo bis o6.oo Uhr. Die Bestimmung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz sowie die Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasma - Reninaktivität, der Plasma - Aldosteron- und Plasma - Cortisolkonzentration fanden von 2o.oo bis 21.oo Uhr und zwischen 22.oo und o4.oo Uhr in halbstündlichen Intervallen und von o4.oo bis o6.oo Uhr in stündlichen Intervallen statt. Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium wurden zwischen 21.oo und o6.oo Uhr zu jeder vollen Stunde bestimmt. In der von Messungen freien Zeit zwischen 21.oo und 22.oo Uhr erfolgte die Infusion von Prindolol (1,2 µg/kg/min) oder Propranolol (2,5 µg/kg/min) mit Hilfe einer automatischen Infusionspumpe (Firma Braun, Melsungen). Die Patienten wurden über das jeweils applizierte Medikament im

Unklaren gelassen. Außerdem wurde am jeweiligen Versuchstag die Einhaltung einer normalen Natriumeinfuhr durch Bestimmung der Natriumexkretion im 24-Stunden - Sammelurin kontrolliert. Der Abstand zwischen den einzelnen Versuchstagen betrug eine Woche.

Oben genannte Versuchszeit wurde gewählt, weil zwischen der ersten (22.oo - 24.oo Uhr) und der zweiten Schlafphase (oo.oo - o4.oo Uhr) signifikante Unterschiede in der Renin- und Aldosteronkonzentration bestanden (7o,71). In vorausgegangenen Untersuchungen konnte ein kontinuierlicher Anstieg sowohl der Plasma - Reninaktivität als auch der Plasma - Aldosteronkonzentration in der Zeit von 22.oo bis o4.oo Uhr beobachtet werden (122,127).

C. Blutentnahmen, Bestimmung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz

Die Blutentnahmen erfolgten über eine in der Vena cephalica liegende Wassermann Stahlkanüle der Größe 1,2 x 4o mm und störten gewöhnlich nicht den Schlaf der Patienten. Die jeweils entnommene Blutmenge betrug für die Bestimmung der Hormone 5 ml, für die Bestimmung der Elektrolyte 2 ml. Um den Volumenverlust durch die Blutentnahmen auszugleichen, wurde das entnommene Blut jeweils durch Injektion des gleichen Volumens einer isotonen NaCl - Lösung ersetzt. Ein Abfall des Hämatokrits wurde nicht beobachtet.

Für die Bestimmung der Hormone wurde das Blut in vorgekühlte, evakuierte Glasröhrchen eingefüllt, die Dinatriumäthylendiamintetraazetat enthielten (1 mg EDTA/ ml Blut). Die Blutproben wurden bis zur Zentrifugation bei O ^{o}C aufbewahrt und anschließend in einer Kühlzentrifuge bei 3ooo Um-

drehungen pro Minute zwanzig Minuten lang zentrifugiert. Das dabei gewonnene Plasma wurde sofort abpipettiert und bei - 25 °C eingefroren. Zur Bestimmung der Elektrolyte wurde das Blut nach Entnahme sofort zentrifugiert und bei 4 °C aufbewahrt.

Zur indirekten (unblutigen) Bestimmung des Blutdruckes diente das automatische Ultraschall - Blutdruckmeßgerät "Arteriosonde^{R}" 1217 der Firma Roche Medical Electronics Division, Cranbury, New Jersey, USA. Die Blutdruckmanschette lag jeweils an dem von der Kanüle freien Arm. Die Bestimmung der Pulsfrequenz erfolgte durch die Palpation des Radialispulses über die Dauer von 6o Sekunden.

D. Labormethoden

1. Bestimmung der Plasma - Reninaktivität (PRA)

Die Plasma - Reninaktivität wurde nach der Methode von Haber und Mitarb. ermittelt (59). Nach dreistündiger Inkubation von 1 ml Plasma bei 37 °C, während der auf Grund der Reninaktivität aus dem Alpha$_2$ - Globulin Angiotensinogen (Reninsubstrat) das Dekapeptid Angiotensin-I entsteht, dessen Hydrolyse durch Zugabe der drei metallbindenden Reagentien EDTA, Dimercaptol und 8-Hydroxychinolin unterbunden wird, kann das kumulierte Angiotensin-I radioimmunologisch gemessen werden. Die Plasma - Reninaktivität wird in Nanogramm Angiotensin-I pro Milliliter Plasma und drei Stunden Inkubationszeit angegeben (ng/ml/3h). Der Normbereich beim liegenden Patienten liegt zwischen o,3 und 3,o ng/ml/3h. Der Variationskoeffizient bei der "intra-assay"-Qualitätskontrolle betrug im gleichen Versuchaansatz 9,3 %, bei der "inter-assay"-Qualitätskontrolle 13 %. Alle Plasmaproben eines Patienten wurden, wie auch

bei der Bestimmung der Plasma - Aldosteron- und - Cortisolkonzentration, in einem Versuchsansatz bestimmt.

2. Bestimmung der Plasma - Aldosteronkonzentration (PA)

Die Aldosteronkonzentration im Plasma wurde unter Verwendung eines sensitiven und hochspezifischen Antikörpers durch Radioimmunoassay nach Vetter und Mitarb. bestimmt (137,138,139). Dazu wird 1 ml Plasma mit Methylenchlorid extrahiert. Die nach Zentrifugieren gewonnene Methylenphase wird verdampft und der Rückstand mit Phosphatpuffer (ph 7,4) wieder in Lösung gebracht. Nach Zugabe einer bekannten Menge ^{3}H-Aldosterons und des spezifischen Antikörpers wird in dieser Pufferlösung nach 16 - stündiger Inkubation bei 4 ^{o}C und anschließender Trennung von gebundenem und freien Hormon mittels Aktivkohle die Aldosteronkonzentration bestimmt. Der Normbereich beim liegenden Patienten beträgt 2o bis 12o pg/ml Plasma. Im gleichen Versuchsansatz betrug der Variationskoeffizient bei der "intra-assay"-Qualitätskontrolle 4,7 %. Bei der "inter-assay"-Qualitätskontrolle wurde ein Variationskoeffizient von 11,2 % ermittelt.

3. Bestimmung der Plasma - Cortisolkonzentration (PC)

Die Bestimmung der Cortisolkonzentration im Plasma erfolgte nach der von Murphy und Mitarb. beschriebenen Eiweißbindungsmethode (87). Die Normwerte für Plasma - Cortisol liegen zwischen 2 und 25 µg/1oo ml Plasma. Der "intra-assay"Variationskoeffizient betrug 8,7 %, der "inter-assay"-Variationskoeffizient lag bei 13,5 %.

4. Bestimmung der Serum- und Urinelektrolyte

Natrium und Kalium im Serum und im Urin wurden mit dem Flammenphotometer IL - 343 der Firma Instrumentations Laboratory Inc., Lexington, Mass., USA, gemessen.

5. Mathematische Auswertung

Bei der Darstellung der Ergebnisse werden im Folgenden in der Regel die zwischen 21.oo und 22.oo Uhr gemessenen und gemittelten Werte, das ist die Zeit vor Applikation der Beta - Rezeptorenblocker, als Ausgangswert bezeichnet und in Beziehung gesetzt mit dem Mittelwert aller nach 22.oo Uhr erhaltenen Meßergebnisse, was der Zeit nach Infusion der Medikamente entspricht. Die Resultate sind, wenn nicht besonders darauf hingewiesen wird, als Mittelwert mit der Standardabweichung angegeben ($M \pm SD$). Signifikanzbezeichnungen erfolgten nach dem Student's t - Test (1o3).

III. ERGEBNISSE

Unterschiede in der Reaktion auf eine akute Beta - Rezeptorenblockade wurde deutlich, wenn man eine Einteilung der Patienten nach der Höhe des Blutdruckes und dem Verhalten der Plasma - Reninaktivität nach Stimulation mit Furosemid und anschließender zweistündiger aktiver Orthostase vornahm. Eine Übersicht gibt Tabelle 1. Elf Patienten zeigten nach mehrfachen ambulanten Blutdruckkontrollen den Befund einer Grenzwerthypertonie (labile Hypertonie), neun Patienten hatten einen fixierten Hochdruck mit ausnahmslos gemessenen Werten über 160/95 mm Hg. Die stimulierte Reninsekretion aller Patienten mit Grenzwerthypertonie war deutlich höher als bei den Patienten mit fixierter Hypertonie ($p < 0{,}01$). Zwischen beiden Patientengruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Körpergewicht, der Konzentration der Serumelektrolyte und der 24-Stunden Natriumausscheidung im Urin.

A. Grenzwerthypertonie und akute Beta - Rezeptorenblockade

Den Effekt einer einstündigen Infusion von Prindolol (1,2 µg/kg/min) und Propranolol (2,5 µg/kg/min) auf die Plasma - Reninaktivität und die hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz zeigen die Abbildung 2 und die Tabelle 2. Unter Kontrollbedingungen zeigten alle Patienten mit Grenzwerthypertonie ein typisches rhythmisches Verhalten der PRA mit relativ niedrigen Werten vor Mitternacht und höheren Werten in den frühen Morgenstunden. Zwischen 01.00 und 02.00 und um 06.00 Uhr wurden mit 3,31 $\pm$ 0,04 (M $\pm$ SD) bzw. 3,29 ng/ml/3h die höchsten Reninaktivitäten gemessen. Bezogen auf die Ausgangswerte zwischen 20.00 und 21.00 Uhr entspricht das einer Verdoppelung der Reninaktivität. Die mittlere PRA zwischen

22.oo und o6.oo Uhr lag mit 2,76 ± o,46 ng/ml/3h (M ± SD) über 7o Prozent höher als zwischen 2o.oo und 21.oo Uhr.

Alle Patienten zeigten außerdem typische Sekretionsepisoden. Eine Sekretionsepisode wurde angenommen, wenn sich während wenigstens zwei aufeinanderfolgender Messungen ein Anstieg der Reninaktivität zeigte, der gleich oder größer war als die Standartabweichung aller während eines Untersuchungsganges gemessenen Reninaktivitäten. Nach Abfall der PRA um wenigstens den gleichen Betrag wurde eine Sekretionsepisode als beendet angesehen (5,13o).

Der arterielle Blutdruck zeigte während der gesamten zehnstündigen Versuchszeit ein konstantes Verhalten. Während der mittlere systolische Blutdruck nach 22.oo Uhr um 2,47 ± 1,92 mm Hg niedriger lag als der mittlere Ausgangswert, stieg der diastolische Druck sogar um 2,o ± 1,88 mm Hg an. Die Konstanz des Blutdrucks überrascht nicht, da bereits die Ausgangswerte nach wenigstens zweistündiger Bettruhe gewonnen wurden und somit als echte Ruhewerte angesehen werden müssen.

Nach intravenöser Applikation von Prindolol und Propranolol fiel bei den gleichen Patienten in jedem Fall der systolische und der diastolische Blutdruck prompt und deutlich ab (p o,ool). Nach Prindolol betrug der Druckabfall systolisch 18,15 ± 4,61 und diastolisch 1o,45 ± 1,67 mm Hg nach Propranolol 21,78 ± 6,5 bzw. 9,o6 ± 3,o2 mm Hg (immer M ± SD). Der Blutdruckabfall wurde sowohl nach Prindolol als auch nach Propranolol von einem signifikanten Abfall der Plasma - Reninaktivität begleitet ($p < o,ool$). Propranolol supprimierte die Reninaktivität signifikant stärker als Prindolol ($p < o,ool$). So betrug die Reninaktivität nach Prindolol 1,o9 ± o,25 ng/ml/3h und nach Propranolol o,59 ± o,3 ng/ml/3h (jeweils M ± SD). Die Korrelation zwischen Blutdruckabfall und Reninsuppression

war nach beiden Substanzen hochsignifikant ($r = 0{,}79$, $p < 0{,}001$; Abb.6). Außerdem führten beide Beta - Rezeptorenblocker zu einer Verminderung der kurzzeitigen Sekretionsepisoden und zu einer Aufhebung des Tag - Nacht - Rhythmus der Reninaktivität. Die charakteristische rhythmische Sekretion wurde somit in eine deutlich erniedrigte und starre Reninausschüttung umgewandelt. Der negativ chronotrope Effekt beider Substanzen war gering. Propranolol unterdrückte die Herzfrequenz etwas stärker als Prindolol.

Den Einfluß einer intravenös verabreichten Dosis beider Betablocker auf die Sekretion von Aldosteron und Cortisol ist in Abbildung 3 dargestellt. Unter Kontrollbedingungen zeigte Aldosteron einen typischen Tag - Nacht - Rhythmus mit niedrigen Plasmakonzentrationen in den Abendstunden und einem Anstieg in den frühen Morgenstunden. Im Gegensatz zum Plasma - Renin, das seine höchste Aktivität bereits zwischen 01.00 und 02.00 und wieder um 06.00 Uhr aufwies, stieg die Plasma - Aldosteronkonzentration während der zehnstündigen Versuchszeit kontinuierlich an, um zwischen 05.00 und 06.00 Uhr die höchsten Werte zu erreichen. Im Vergleich mit den Patienten mit fixiertem Hochdruck wiesen die Patienten mit Grenzwerthypertonie eine signifikant höhere Aldosteronkonzentration auf ($p < 0{,}01$). Nicht signifikant allerdings war der Unterschied in der Zeit vor Mitternacht. Eine qualitativ gleiche Rhythmik zeigte die Plasma - Cortisolkonzentration. Im Gegensatz zum Aldosteron lief der Rhythmus der Cortisolkonzentration in beiden Patientengruppen auf dem gleichen Niveau ab.

Die Plasma - Aldosteronkonzentration wie auch die charakteristische Rhythmik der Aldosteronsekretion blieb in Gegenwart der durch Prindolol und Propranolol akut supprimierten Plasma - Reninaktivität qualitativ und quantitativ unverändert. Ebenfalls ohne signifikanten Einfluß waren beide Substanzen auf die Rhythmik und die Konzentration des Plasma - Cortisols.

Die Veränderung der Plasma - Reninaktivität war nicht durch kurzfristige Änderung der Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum oder durch Veränderung der Natriumausscheidung bedingt. Das konstante Verhalten der Elektrolyte an allen Versuchstagen zeigt Abbildung 7.

Als repräsentatives Beispiel für die Patienten mit Grenzwerthypertonie ist in Abbildung 9 das zeitliche Verhalten von PRA und Blutdruck und in Abbildung 1o der Verlauf des Plasma - Aldosterons und - Cortisols bei einem Patienten dargestellt. Unter Beta - Rezeptorenblockade fiel jeweils ein weitgehend simultaner Beginn des Blutdruckabfalls und der PRA-Suppression auf. Wie unter Kontrollbedingungen, zeigte sich auch nach beiden Betablockern eine Synchronisation der episodischen Sekretion von Aldosteron und Cortisol sowie der Spitzenwerte beider Hormone. Dagegen korrelierte die Rhythmik der Plasma - Reninaktivität nicht mit derjenigen der Aldosteronkonzentration.

B. Fixierte Hypertonie und akute Beta - Rezeptorenblockade

Im Gegensatz zu den Patienten mit Grenzwerthypertonie zeigten alle Patienten mit fixiertem Hochdruck (Abb.4,Tab.3) unter Kontrollbedingungen bereits in den frühen Abendstunden (2o.oo - 21.oo Uhr) eine deutlich niedrigere Plasma - Reninaktivität (1,o1 $\pm$ o,2 zu 1,61 $\pm$ o,11 ng/ml/3h;M $\pm$ SD). Die Differenz vergrößerte sich während der weiteren Versuchsdauer, denn im Gegensatz zu den Grenzwerthypertonikern, die eine rhythmische Reninaktivität mit hohen Werten in den frühen Morgenstunden zeigten, fehlte bei allen Patienten mit fixiertem Hochdruck der charakteristische Anstieg der PRA im Verlauf der Nacht. Die mittlere PRA nach 22.oo Uhr betrug 1,o $\pm$ o,1 ng/ml/3h (M $\pm$ SD). Außerdem fanden sich nicht die oben beschriebenen Kurzzeitschwankungen. Das bedeutet, daß die Höhe

der PRA einschließlich des Sekretionsmusters bei allen Patienten dieser Gruppe unter Kontrollbedingungen ein qualitativ und quantitativ ähnliches Verhalten zeigte, wie es bereits in der Gruppe der Grenzwerthypertoniker nach akuter Beta - Rezeptorenblockade beschrieben wurde. Hier betrug die mittlere PRA nach Infusion von Prindolol 1,09 ± 0,25 ng/ml/3h (M ± SD). Auch in dieser Patientengruppe änderte sich unter Kontrollbedingungen der arterielle Blutdruck praktisch nicht.

Während die akute Beta - Rezeptorenblockade bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie einen signifikanten Blutdruckabfall induzierte, fand sich bei den Patienten mit fixiertem Hypertonus nach Prindolol und Propranolol keine signifikante Blutdruckänderung. Der systolische und diastolische Druck sanken lediglich geringgradig ab. Unter Prindolol kam es zu einem geringfügigen, nicht signifikanten Abfall der PRA, nämlich von 1,13 ± 0,11 vor auf 1,06 ± 0,15 ng/ml/3h nach der Infusion. Auch bei diesen Patienten senkte Propranolol die PRA signifikant stärker als Prindolol ($p < 0,001$), nämlich von 0,95 ± 0,12 auf 0,56 ± 0,12 ng/ml/3h (jeweils M ± SD). Die Verminderung der Herzfrequenz war in beiden Patientengruppen vergleichbar.

Den Einfluß der akuten Beta - Rezeptorenblockade auf die Plasmakonzentration von Aldosteron und Cortisol zeigt die Abbildung 5. Die im Vergleich zu den Patienten mit Grenzwerthypertonie auf einem niedrigeren Niveau ablaufende Rhythmik der Aldosteronfreisetzung blieb durch die Beta - Rezeptorenblokkade unbeeinflußt. Ebenfalls unverändert blieb die Konzentration und der zirkadiane Rhythmus des Plasma - Cortisols. Änderungen der Serumelektrolyte und der Natriumexkretion wurden nicht beobachtet (Abb.8).

Ein repräsentatives Beispiel aus der Gruppe der Patienten mit fixiertem Hochdruck ist in den Abbildungen 11 und 12 dar-

gestellt. Arterieller Blutdruck und PRA ließen nach Beta - Rezeptorenblockade eine signifikante Reduktion vermissen. Analog zur Gruppe der Grenzwerthypertoniker blieb die Konzentration und die zirkadiane Rhythmik von Aldosteron und Cortisol unverändert. Auch hier zeigte sich an allen drei Versuchstagen eine simultane episodische Sekretion der beiden Hormone mit einer Synchronisation der Spitzenwerte ohne Korrelation zur Rhythmik der Plasma - Reninaktivität.

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde bei zwanzig jungen, männlichen Patienten mit essentieller Hypertonie der Effekt einer akuten Beta - Rezeptorenblockade mittels Prindolol und Propranolol auf Blutdruck, Plasma - Reninaktivität, - Aldosteron und - Cortisol untersucht. Die Patienten unterschieden sich in der Höhe ihres Blutdrucks und dem Verhalten ihrer spontanen Ruhe - Plasma - Reninaktivität. Die Patienten mit Grenzwerthypertonie (labile Hypertonie) zeigten deutliche Sekretionsepisoden und einen deutlichen zirkadianen Rhythmus der PRA mit niedrigen Werten vor Mitternacht und einem ausgeprägten Anstieg in den frühen Morgenstunden. Demgegenüber fehlten bei den Patienten mit fixierter Hypertonie die Kurzzeitschwankungen und der Anstieg der PRA nach Mitternacht. Die PRA lag somit während der gesamten Versuchszeit auf einem signifikant niedrigerem Niveau. Offensichtlich fehlten bei diesen Patienten Mechanismen, die bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie eine spontane Stimulation der Ruhe - PRA hervorriefen.

In beiden Patientengruppen schien die antihypertensive Wirkung einer akuten Beta - Rezeptorenblockade in direkter Beziehung zu stehen mit der Höhe der spontanen Ruhe - PRA in den frühen Morgenstunden und zusätzlich mit dem Ausmaß der durch die Medikamente induzierten Reninsuppression. Bei allen Patienten mit Grenzwerthypertonie fiel nach Prindolol und Propranolol der Blutdruck prompt und deutlich ab. Der Blutdruckabfall wurde begleitet von einer signifikanten Suppression der PRA. Zwischen Blutdruck- und PRA - Abfall bestand eine signifikante Korrelation. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten mit fixierter Hypertonie entweder keine oder eine geringere Reduktion des Blutdrucks und der PRA.

Über einen simultanen Blutdruck- und PRA - Abfall nach akuter Beta - Rezeptorenblockade wurde von anderen Autoren bisher nicht berichtet. Bei mit Diuretika behandelten Patienten wurde nach intravenös verabreichten Propranolol neben einer sofortigen Unterdrückung der Reninsekretion keine Änderung des arteriellen Blutdrucks beschrieben (15). Nach chronischer Zufuhr von Propranolol fanden andere Autoren sowohl eine Suppression der PRA als auch einen signifikanten Abfall des Blutdruckes (85,98,124). Außerdem wurde gefunden, daß der antihypertensive Effekt von Beta - Rezeptorenblockern erst bei einer Dosis eintritt, die höher liegt als eine die Reninsuppression induzierende Dosis (79,85).

Diese Arbeit zeigt, daß Prindolol und Propranolol auch im Akutversuch zumindest in einer Untergruppe von Patienten mit essentieller Hypertonie, die unter Ruhebedingungen durch einen spontanen PRA - Anstieg nach Mitternacht charakterisiert ist, zu einer deutlichen Senkung des Blutdrucks führt. Die divergierenden Ergebnisse der genannten Arbeitsgruppen sind möglicherweise durch eine unterschiedliche Auswahl der Patienten oder durch einen verschiedenen Zeitpunkt der Applikation oder eine unterschiedliche Dosierung der Medikamente zu erklären. Hervorzuheben ist, daß in der vorliegenden Arbeit Blutdruck und PRA während zehn Stunden in sehr kurzen Zeitintervallen kontrolliert wurden und somit eine präzisere Erfassung von Blutdruck- und Reninaktivitätsschwankungen möglich war als in den Untersuchungen anderer Autoren.

Der antihypertensive Wirkungsmechanismus von Prindolol und Propranolol ist unklar. Obwohl zweifellos eine signifikante Korrelation zwischen Blutdruckabfall und Reninsuppression gefunden wurde, ist die Folgerung, die Korrelation sei kausaler Natur, sicherlich hypothetisch und kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Die Behauptung einiger

Autoren, die Verminderung der PRA sei der den Blutdruckabfall induzierende Faktor (21,74), wird durch diese Arbeit nicht bewiesen. Die Tatsache, daß Propranolol bei den gleichen Patienten die PRA signifikant stärker senkte als Prindolol, beide Substanzen jedoch einen vergleichbaren Blutdruckabfall erzeugten, ist eher als Gegenargument gegen die Annahme eines reningesteuerten Blutdruckabfalles zu werten. Wäre nämlich die Verminderung der PRA für die antihypertensive Wirkung verantwortlich, müßte nach Propranolol ein stärkerer Blutdruckabfall als nach Prindolol resultieren. Die im Vergleich zu Propranolol schwächere Reninsenkung nach Prindolol ist möglicherweise der Prindolol immanenten sympathomimethischen Aktivität zuzuschreiben.

Gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen PRA - und Blutdruckverhalten sprechen ferner die Untersuchungsergebnisse vieler Arbeitsgruppen. So wurden bei Hypertonikern nach Umsetzen der Therapie von Propranolol auf Prindolol trotz bestehenbleibender Blutdrucksenkung ein Reninanstieg gefunden (122). Außerdem erhöhen östrogenhaltige Ovulationshemmer die PRA und das zirkulierende Angiotensin-II auf ein der malignen Hypertension entsprechendes Niveau. Dennoch entsteht in der Regel kein Hochdruck (24,115). Außerdem führte bei allerdings nur vier Patienten mit Grenzwerthypertonie, die nach intravenöser Zufuhr von Propranolol einen signifikanten Abfall der Plasma - Reninaktivität und des Blutdruckes zeigten, die ebenfalls intravenöse Applikation des spezifischen Angiotensin-II - Antagonisten $Sar^1 - ala^8$ - angiotensin-II (Saralasin) nicht zu einer Blutdruckreduktion (121).

Der blutdrucksenkende Effekt von Propranolol und Prindolol muß deshalb wahrscheinlich anders erklärt werden. Die in dieser Studie beobachteten Differenzen im spontanen Verhalten der Ruhe - PRA in den frühen Morgenstunden und in der Häufig-

keit von Sekretionsepisoden zusammen mit der verschiedenen Reaktion auf eine akute Beta - Rezeptorenblockade haben möglicherweise ihre Ursache in einem unterschiedlichen Tonus des sympathischen Nervensystems. Es scheint, daß eine Erhöhung der Reninsekretion nach Stimulation, wie Blutung, aufrechte Körperhaltung oder Salzentzug (28,46,56,63,145), durch einen Aktivitätsanstieg des sympathischen Nervensystems vermittelt wird. Die enge Nachbarschaft von Synapsen adrenerger Nerven und der reninproduzierenden juxtaglomerulären Zellen (7) läßt einen, unter Umgehung der Rezeptoren des Vas afferens und der Macula densa, direkten Effekt von Katcholaminen auf die Reninsekretion möglich erscheinen (141). Für einen direkten Einfluß des sympathischen Nervensystems sprechen ferner der Anstieg der Plasma - Reninaktivität nach elektrischer Reizung der afferenten Nierennerven (31,65,81,131) und nach intravenöser Verabreichung von Katecholaminen bzw. von Isoproterenol (37,65,131). Ebenso führt eine endogene, insulininduzierte Stimulation der Katecholaminausschüttung zu einem Anstieg der Reninsekretion (28, 46,144). Außerdem wird die durch elektrische Reizung der Medulla oblongata hervorgerufene Steigerung der Reninsekretion durch Denervierung der Nieren aufgehoben bzw. verhindert (94). Die durch Propranolol induzierte Unterdrückung der Reninsekretion soll über eine Aktivitätsverminderung sympathisch - adrenerger Nerven, durch Interferenz mit den Neurotransmittern oder mit spezifischen intrarenalen beta - adrenergen Rezeptoren gesteuert werden (134).

In der vorliegenden Arbeit waren Prindolol und Propranolol wirksamer bei den Patienten mit deutlicher Spontanstimulation ihrer Ruhe - PRA. Die Patienten reagierten auf Stimulation mit Furosemid und aktive Orthostase mit einem größeren Anstieg der PRA als die Patienten mit nicht durch Sekretionsepisoden gekennzeichneter und niedrigerer PRA am frühen Morgen. Möglicherweise wiesen letztere Patienten einen, im Vergleich zu Normalpersonen, niedrigen Sympathikotonus auf (23). Demgegenüber

könnten höhere PRA - Spiegel und spontane rhythmische Sekretion Ausdruck einer Tonuserhöhung des sympathisch - adrenergen Nervensystems sein. Die zum Beweis dieser Hypothese zusätzliche Messung des Sympathikotonus, z.B. durch Bestimmung der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentration oder auch der Dopamin - beta - hydroxylase (DBH) im Plasma, sind wünschenswert, wurden aber in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Einige Hinweise in der Literatur sprechen dennoch für die Richtigkeit obiger Annahme. So konnte kürzlich gezeigt werden, daß eine Sympathikolyse durch orale Zufuhr von Propranolol und Prindolol neben einer signifikanten Senkung der Plasma - Reninaktivität auch den Tag - Nacht - Rhythmus der Reninsekretion aufheben sowie die episodischen Sekretionsphasen unterdrücken (122,14o). Außerdem fanden einige Autoren ein direktes Verhältnis zwischen der Höhe der PRA und der Gesamtkatecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) im Plasma (38,39). Ferner war in einer Untergruppe von Hypertonikern mit gesteigerter Reaktion des sympathischen Nervensystems auf plötzliche Körperneigung, die durch Messung der Noradrenalinexkretion im Urin bestimmt wurde, die PRA in Ruhe und nach Stimulation signifikant größer als in der Gruppe der Gesamthypertoniker und in der gesunden Gesamtbevölkerung. Andererseits war bei Patienten mit hyporeninämischer Hypertonie die Noradrenalinexkretion nach Lagewechsel erniedrigt (45). Auch andere Autoren fanden nach Einteilung der Hypertoniker in Renin - Subgruppen bei den "low renin" - Patienten eine relativ niedrige Noradrenalinexkretion nach physiologischer Stimulation des sympathischen Nervensystems (35). Außerdem bestand eine umgekehrte Beziehung zwischen der Höhe des arteriellen Blutdrucks und der Reaktion des Sympathikotonus und der Reninaktivität auf Stimulation (45). Diese Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und Stimulierbarkeit der PRA wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Die Reninstimulation durch Furosemid und aktive Orthostase war größer bei Patienten mit Grenzwerthypertonie als bei Patienten mit fixiertem Hochdruck.

Aber auch die eigenen Daten sprechen für eine direkte Beziehung zwischen sympathisch - adrenerger und Plasma - Reninaktivität. In der Gruppe der Grenzwerthypertoniker mit spontan stimulierter und fluktuierender Reninaktivität zeigte sich nach Beta - Rezeptorenblockade quantitativ und qualitativ ein ähnliches Reninprofil, wie es die Patienten mit fixiertem Hochdruck bereits unter Kontrollbedingungen, also vor Applikation der Betablocker, boten. Deshalb ist anzunehmen, daß eine auf niedrigem Niveau und starr ablaufende zirkadiane Rhythmik der PRA direkt einem erniedrigten Sympathikotonus wiederspiegelt.

Allerdings scheint es auch grundsätzlich möglich, daß in der Kausalität der Beziehung zwischen Sympathikotonus und PRA der primäre Faktor die Erhöhung der PRA ist. So wurde im Tierversuch eine Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems durch Infusion von Angiotensin erreicht (9,1o,47,83). Ferner wurde bei Patienten mit Nierenarterienstenose, bei der eine Erhöhung der PRA typisch ist, ein hoher Sympathikotonus beschrieben (51,52). Schließlich ist bei im Vergleich zu Normalpersonen gleicher Aktivität des sympathischen Nervensystems eine verminderte Ansprechbarkeit der Reninsekretion denkbar.

Neben der Suppression der Plasma - Reninaktivität und der Verminderung des Sympathikotonus werden noch andere Mechanismen für die antihypertensive Wirkung der Beta - Rezeptorenblocker diskutiert. So wird immer wieder der kardiodepressive Effekt der Betablocker für den Blutdruckabfall verantwortlich gemacht (43,49,5o,82,98,11o,129). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß eine Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV) nicht für einen durch Propranolol induzierten Blutdruckabfall notwendig erscheint (124). Gegen diese Erklärung der antihypertensiven Wirkung der Betablocker spricht auch die Tatsache, daß einige Betablocker, z.B. Timolol, Alprenolol oder Oxprenolol, das HZV in sehr viel geringerem Ausmaß als Propranolol und manchmal gar

nicht reduzieren. Trotz der geringeren Beeinflussung des HZV weisen diese Betablocker einen identischen antihypertensiven Effekt auf (48,66). In der vorliegenden Arbeit wurde das Herzzeitvolumen nicht bestimmt. Mit Ausnahme von Practolol besteht allerdings bei den heute verwendeten Beta - Rezeptorenblockern eine signifikante Korrelation zwischen der Reduktion des HZV und der Herzfrequenz, unabhängig davon, ob der verwendete Wirkstoff eine sympathikomimetische "instrinsic activity" besitzt oder nicht (54). In dieser Studie wurde keine Beziehung zwischen der negativ chronotropen der antihypertensiven Wirkung von Prindolol und Propranolol gefunden. Beide Medikamente führten bei vergleichbarer Verminderung der Herzfrequenz zu einem signifikant unterschiedlichen Blutdruckabfall in beiden Patientengruppen. So ist es eher unwahrscheinlich, daß die Verminderung des Herzzeitvolumens für die unterschiedliche Reaktion des arteriellen Blutdruckes allein verantwortlich ist.

Außerdem soll dem antihypertensiven Mechanismus der Beta - Rezeptorenblocker ein zentraler Mechanismus zugrundeliegen. Bei Säugetieren wurde ein Blutdruckabfall nach Infusion von Propranolol in die Arteria carotis interna und vertebralis und nach intrazerebroventrikulärer Injektion des gleichen Medikamentes beobachtet (36,8o,88,1o2,116,117). Wegen der direkten Applikation des Medikamentes in das Zentralnervensystem kann allerdings vermutet werden, daß zur Erzielung des Blutdruckabfalles relativ hohe Konzentrationen des Medikamentes zumindest kurzzeitig zur Verfügung standen und möglicherweise dazu auch notwendig waren. Demgegenüber erfolgt die PRA - Senkung durch Propranolol schon bei Plasmaspiegeln zwischen 4o - 8o ng/ml (85). Die für einen zentralnervösen Effekt wahrscheinlich notwendigen größeren Dosen sind möglicherweise in der Lage, den Blutdruck auch bei Patienten mit niedriger PRA zu senken (92).

Zusammenfassend scheint es uns im Augenblick am wahrscheinlichsten zu sein, daß der antihypertensive Effekt einer akuten Beta - Rezeptorenblockade nicht vorwiegend zentralnervös oder durch eine Verminderung des Herzzeitvolumens oder eine Reninsuppression reguliert wird. Vielmehr wird der verantwortliche Faktor in einer Aktivitätsverminderung des betaadrenerg - sympathischen Systems zu sehen sein. Der hyporeninämische und antihypertensive Effekt sind wahrscheinlich in erster Linie zwei parallel ablaufende Erfolge intravenös verabreichter Betablocker, die nur eintreten, wenn ein erhöhter Sympathikotonus ursächlich an der Pathogenese der "essentiellen" Hypertonie beteiligt ist. Die Sympathikolyse als ein Wirkprinzip der Blutdrucksenkung wird auch dadurch deutlich, daß viele der heute gebräuchlichen Antihypertensiva, wie Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin oder Guanethidin - wichtige Ausnahmen sind Diuretika und Hydralazine - zur Gruppe der Antisympathotonika zählen.

Neben einem Einblick in blutdrucksenkende Mechanismen bei akuter Beta - Rezeptorenblockade erlauben die Ergebnisse dieser Arbeit einige Rückschlüsse über die Regulierung der Aldosteronsekretion. Alle Patienten wiesen einen qualitativ der Plasma - Reninaktivität vergleichbaren Rhythmus der Aldosteronsekretion auf. Allerdings hatten die Patienten mit Grenzwerthypertonie und hoher, nach Mitternacht spontan stimulierter PRA signifikant höhere Plasma - Aldosteronkonzentrationen als die Patienten mit fixierter Hypertonie und niedrigerer, starrer Reninaktivität. Nicht hingegen unterschieden sich in beiden Patientengruppen die Konzentrationen und die Rhythmik der Cortisolsekretion.

Ein erniedrigtes Plasma - Aldosteron könnte ebenfalls über eine Reduktion des Sympathikotonus erklärt werden. Immerhin konnte gezeigt werden, daß eine Aktivitätsverminderung des sympathischen Nervensystems durch eine Veränderung der renalen

Hämodynamik zu einer Natriumretention führt (91,1o5). Allerdings sollte danach die Aldosteronsuppression vollständiger sein und der Reninreduktion entsprechen. Die Patienten der zweiten Gruppe zeigten jedoch einen relativen Aldosteronismus, d.h. trotz einer absolut niedrigeren eine im Vergleich zur Plasma - Reninaktivität unverhältnismäßig hohe Aldosteronkonzentration. Diese Dissoziation zwischen Plasma - Renin und Plasma - Aldosteron wird auch von anderen Autoren beschrieben, insbesondere bei älteren Patienten mit essentieller hyporeninämischer Hypertonie, aber auch bei verschiedenen Hypertonieformen unter Kochsalzbelastung (22,3o,57,76,93,136). Kalium, dem eine Aldosteronstimulation und eine Reninsuppression zugeschrieben wird (1,18,1o7,1o8,135), scheidet bei den hyporeninämischen Patienten dieser Studie als ursächlicher Faktor für die Dissoziation von Aldosteron und Renin aus. Es fand sich während der gesamten Versuchszeit eine im Normbereich liegende konstante Kaliumkonzentration im Serum.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Veränderungen in der Rhythmik der Plasma - Reninaktivität blieben die Konzentrationen und der Tag - Nacht - Rhythmus der Aldosteronsekretion durch Prindolol und Propranolol unbeeinflußt. Ebenfalls keine Änderung nach beiden Substanzen zeigte sich in der Konzentration und in der Rhythmik der Cortisolsekretion. Dieser Befund muß als Hinweis dafür gelten, daß bei verminderter Aktivität des sympathischhn Nervensystems durch akute Beta - Rezeptorenblockade sowohl die Rhythmizität als auch die Höhe der Aldosteronsekretion nicht durch das Renin - Angiotensin - System kontrolliert wird. Die Rhythmik und die Höhe der Reninaktivität und der Aldosteronkonzentration unterliegen somit unterschiedlichen Kontrollmechanismen. Bei den hyporeninämischen Patienten mit einer bereits unter Kontrollbedingungen gefundenen Dissoziation zwischen Renin und Aldosteron ist allerdings wegen der absolut erniedrigten Aldosteronkonzentration zumindest vor Applikation der Medikamente ein Zusammenhang zwischen der Höhe der

Aldosteronkonzentration und der Aktivität des Renin - Angiotensin - Systems nicht auszuschließen. Die Fluktuation der Aldosteronsekretion unterliegt jedoch auch bei diesen Patienten nicht der Kontrolle durch das Renin - Angiotensin - System.

Wegen des unveränderten Rhythmus der Cortisolfreisetzung darf man annehmen, daß eine akute Beta - Rezeptorenblockade keinen Einfluß auf den Tag - Nacht - Rhythmus der ACTH - Sekretion hat. Nach Prindolol und Propranolol zeigte sich bei unverändertem zirkadianen ACTH - Rhythmus eine zeitliche Synchronisation der episodischen Konzentrationsänderungen von Aldosteron und Cortisol. Dagegen korrelierte die Rhythmik der Aldosteronsekretion nicht mit derjenigen der Plasma - Reninaktivität. Deshalb scheint bei ausgewogener Natriumbilanz und unveränderter ACTH - Ausschüttung sowohl unter akuter als auch unter chronischer (122) Beta - Rezeptorenblockade in der Kontrolle der episodischen Sekretion von Aldosteron ACTH über das Renin - Angiotensin - System zu dominieren.

Wenn auch durch diese Arbeit keine endgültige Klarheit über den oder die tatsächlichen antihypertensiven Wirkungsmechanismen der Beta - Rezeptorenblocker erzielt werden konnte, haben diese Substanzen nicht mehr nur aus empirischen Erwägungen einen berechtigten Platz in der Reihe der Antihypertensiva. Durch eine sorgfältige Auswahl der einer beta - adrenolytischen Therapie zuzuführenden Patienten lassen sich Betablocker ohne Zweifel noch effektiver einsetzen. Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge sprechen Hypertoniker mit endogen erhöhter Aktivität des adrenergen Nervensystems, die sich in hoher, spontan stimulierter und besserer exogener Stimulierbarkeit der Plasma - Reninaktivität äußert, besser auf eine Beta - Rezeptorenblockade an als Patienten mit vermindertem Sympathikotonus und niedriger, starr verlaufender Reninsekretion. Der bei den hyporeninämischen Hypertonien gefundene relative Aldosteronismus

weist auf einen pathogenetisch im Vordergrund stehenden Volumenfaktor hin (62,67,74,147). Diese Patienten sollten besser mit Diuretika allein oder in Kombination mit Beta - Rezeptorenblockern behandelt werden (16,74,75,148).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Arterieller Blutdruck, Plasma - Reninaktivität (PRA) und die Konzentrationen von Aldosteron (PA) und Cortisol (PC) im Plasma wurden vor und nach akuter (intravenöser) Beta - Rezeptorenblockade mit Prindolol und Propranolol bei 2o männlichen Patienten mit labiler (Gruppe I, N = 11) und fixierter essentieller Hypertonie (Gruppe II, N = 9) bestimmt. Blutdruckkontrollen und Blutentnahmen für die Hormonbestimmungen erfolgten zwischen 2o.oo und o6.oo Uhr in überwiegend halbstündlichen Intervallen. Die Infusion der Medikamente fand zwischen 21.oo und 22.oo Uhr statt.

Vor der Beta - Rezeptorenblockade fand sich bei allen Patienten der Gruppe I ein typisches rhythmisches Verhalten der PRA, PA und PC mit relativ niedrigen Werten vor Mitternacht und hohen Werten in den frühen Morgenstunden. Demgegenüber ließen die Patienten der Gruppe II bei qualitativ gleichem Verhalten der PA und PC eine deutliche Fluktuation und einen Anstieg der PRA nach Mitternacht vermissen. In Gruppe I induzierte die Beta - Rezeptorenblockade einen prompten und deutlichen Abfall des Blutdrucks und der PRA. Die typische zirkadiane Rhythmik der PRA wurde aufgehoben. Somit fand sich nach Beta - Rezeptorenblockade ein qualitativ und quantitativ ähnliches Reninprofil, wie es die Gruppe II vor Infusion der Betablocker bot. Gruppe II zeigte entweder keine oder eine deutlich geringere Reaktion des Blutdrucks oder der PRA. Es scheint, daß eine niedrige und eine relativ starre Rhythmik der PRA Ausdruck einer verminderten Aktivität des sympathischen Nervensystems ist, während eine hohe, spontan nach Mitternacht stimulierte PRA eine normale oder erhöhte beta - adrenerge Aktivität wiederspiegelt. Der antihypertensive und hyporeninämische Effekt einer akuten Beta - Rezeptorenblockade steht damit wahrscheinlich in direktem Zusammenhang mit der Höhe des Sympathikotonus.

Wenn die Aktivität des sympathischen Nervensystems die Höhe und die Rhythmik der PRA und die antihypertensive Wirkung einer Beta - Rezeptorenblockade bestimmt, erscheint eine Einteilung der Patienten mit essentieller Hypertonie gemäß des Verhaltens des Ruhe - PRA - Profils sinnvoll und ist ein möglicher Weg zu einer gezielteren und damit effektiveren Therapie der essentiellen Hypertonie mit Beta - Rezeptorenblockern.

In der Gruppe II war die PA signifikant niedriger als in der Gruppe I, doch bezogen auf die PRA fand sich ein relativer Aldosteronismus. In beiden Gruppen blieben PA und PC nach akuter Beta - Rezeptorenblockade unverändert. Die damit auch in Gruppe I resultierende Dissoziation des PRA - und PA - Rhythmus läßt vermuten, daß bei einer Aktivitätsverminderung des beta - adrenergen Nervensystems die zirkadiane Rhythmik der Aldosteronsekretion nicht durch das Renin - Angiotensin - System reguliert wird. Der normale Rhythmus der Cortisolfreisetzung ist als Hinweis auf eine unveränderte zirkadiane ACTH - Rhythmik zu deuten, die bei erniedrigtem Sympathikotonus verantwortlich für die Regulation der episodischen Sekretion von Aldosteron zu sein scheint.

Schlüsselwörter:
Essentielle Hypertension, Beta - Rezeptorenblockade, Renin - Angiotensin - Aldosteronsystem, sympathisches Nervensystem, zirkadiane Rhythmik

VI. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

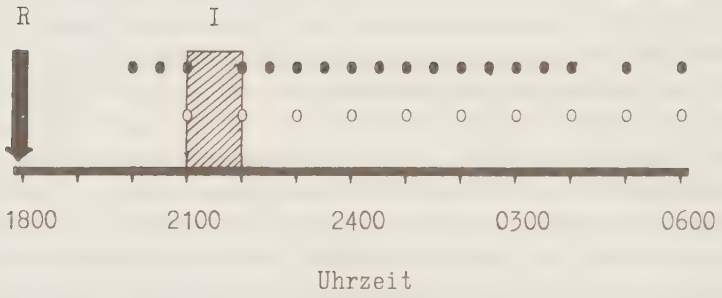

Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

R: Beginn der Bettruhe, I: Infusion von Prindolol und Propranolol, o: Bestimmung von Natrium und Kalium im Serum, ●: Bestimmung von Blutdruck, Herzfrequenz, Plasma - Reninaktivität, Plasma - Aldosteron- und Plasma - Cortisolkonzentration

Tabelle 1: Blutdruck, Plasma - Reninaktivität (PRA), Elektrolyte, Alter und Gewicht der untersuchten Patienten. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

	Grenzwerthypertonie (N = 11)	Fixierte Hypertonie (N = 9)
Systolischer Blutdruck (mm Hg)+	152,5 ± 7,8 (+)	163,o ± 9,8
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)+	1o2,o ± 6,4 (+)	11o,o ± 9,2
Herzschläge/min+	78,5 ± 2,5	76,o ± 3,5
PRA (ng/ml/3h)		
nach dreistündigem Liegen°	1,36 ± o,13	1,o8 ± o,22
nach Stimulation°●	9,12 ± o,44	3,6o ± o,96
Serum-Natrium (mval/L)	136,6 ± o,54	137,o ± 1,o9
Serum-Kalium (mval/L)	3,9 ± o,13	3,81 ± o,15
Natriumausscheidung im Urin (mval/24h)	133 ± 12	128 ± 13
Alter (Jahre)	29 ± 3,3	31,7 ± 2,6
Gewicht (kg)	79,5 ± 5,9	77,5 ± 4,2

+ im Liegen, o die PRA - Bestimmungen erfolgten zwischen 8 - 13 Uhr, ● Stimulation mit 4o mg Furosemid i.v. und zweistündiger aktiver Orthostase, (+) ohne gelegentliche normotone Blutdruckwerte.

Tabelle 2: Systolischer Blutdruck (P syst), diastolischer Blutdruck (P diast) und Plasma - Reninaktivität (PRA) vor und nach akuter Beta - Rezeptorenblockade bei 11 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.D.
Δ %: Abweichung in Prozent.

	Uhrzeit	Kontrolle	Prindolol	Propranolol
P_{syst}	20 - 21	155,0 ± 1,0	163,0 ± 1,0	171,33 ± 2,31
	22 - 06	152,53 ± 1,92	144,75 ± 4,61	149,55 ± 6,50
	Δ %	- 1,59 %	- 11,2 %	- 12,71 %
P_{diast}	20 - 21	98,33 ± 1,53	105,33 ± 1,53	117,0 ± 3,0
	22 - 06	100,33 ± 1,88	94,88 ± 1,67	107,94 ± 3,02
	Δ %	+ 2,03 %	- 9,92 %	- 7,74 %
PRA	20 - 21	1,61 ± 0,11	2,03 ± 0,12	1,37 ± o,46
	22 - 06	2,76 ± 0,46	1,09 ± 0,25	0,59 ± 0,30
	Δ %	+ 71,43 %	- 46,31 %	- 56,93 %

Tabelle 3: Systolischer Blutdruck (P syst), diastolischer Blutdruck (P diast) und Plasma - Reninaktivität (PRA) vor und nach akuter Beta - Rezeptorenblockade bei 9 Patienten mit fixierter essentieller Hypertension. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.D. Δ%: Abweichung in Prozent.

	Uhrzeit	Kontrolle	Prindolol	Propranolol
P_{syst}	20 - 21	159,67 ± 2,08	160,33 ± 1,15	156,33 ± 2,08
	22 - 06	158,67 ± 2,47	157,8 ± 2,73	150,4 ± 2,8
	Δ %	- 0,63 %	- 1,58 %	- 3,79 %
P_{diast}	20 - 21	104,33 ± 3,21	102,33 ± 3,06	102,0 ± 2,65
	22 - 06	101,2 ± 2,98	99,93 ± 2,12	100,67 ± 1,68
	Δ %	- 3,0 %	- 2,35 %	- 1,30 %
PRA	20 - 21	1,01 ± 0,2	1,13 ± 0,11	0,95 ± 0,12
	22 - 06	1,00 ± 0,1	1,06 ± 0,15	0,56 ± 0,12
	Δ %	- 0,99 %	- 6,19 %	- 41,05 %

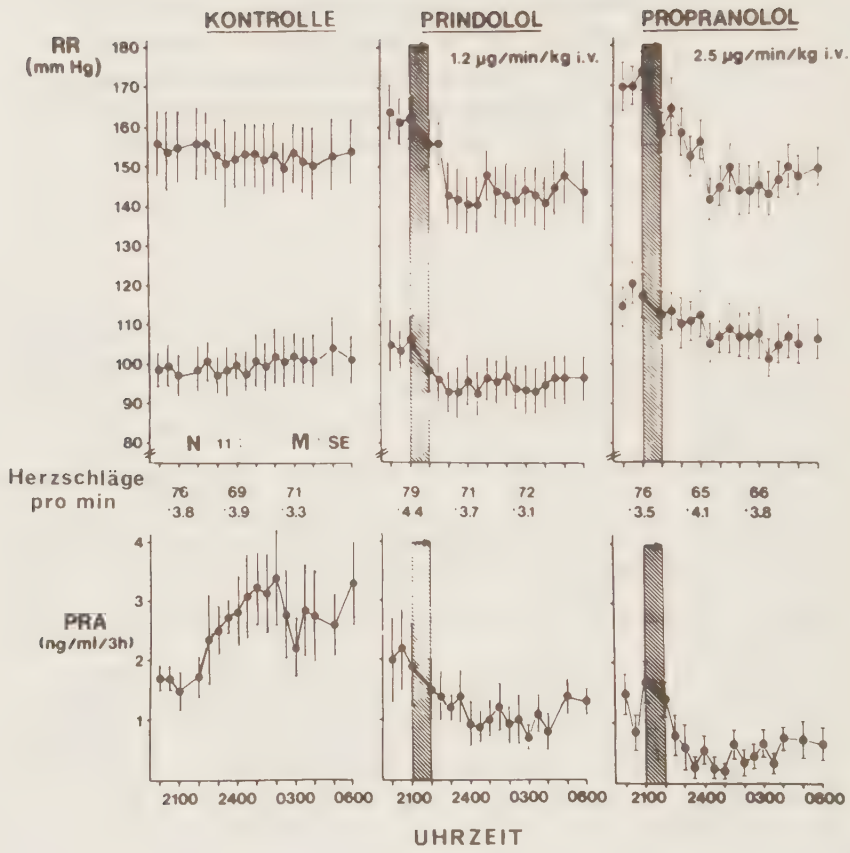

Abb. 2: Einfluß von Prindolol i.v. und Propranolol i.v. auf arteriellen Blutdruck (RR), Herzfrequenz und den Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Reninaktivität (PRA) bei 11 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

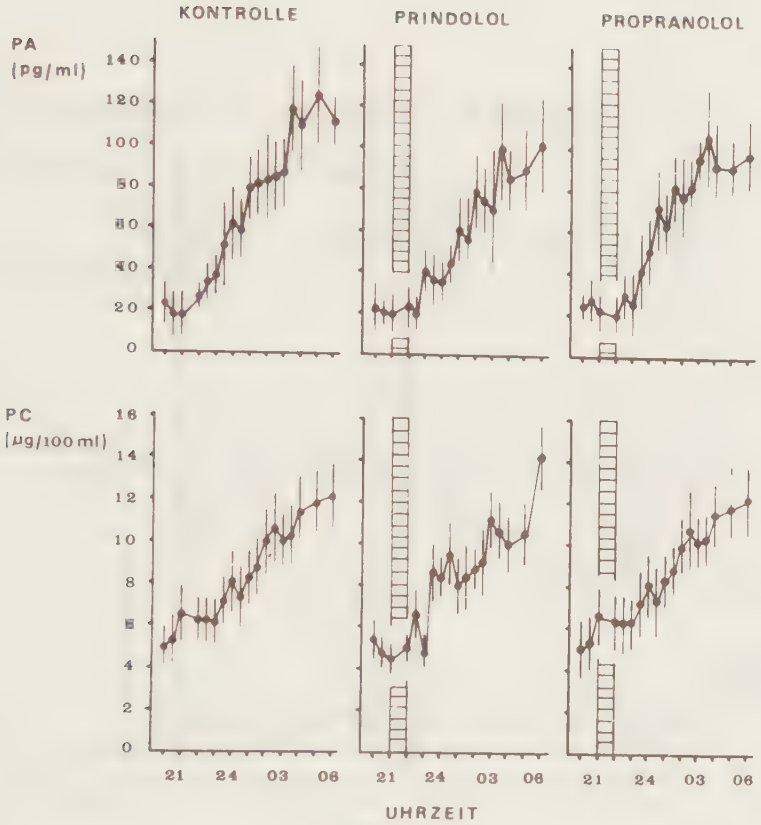

Abb. 3: Einfluß von Prindolol i.v. und Propranolol i.v. auf den Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Aldosteron- (PA) und Plasma - Cortisolkonzentration (PC) bei 11 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

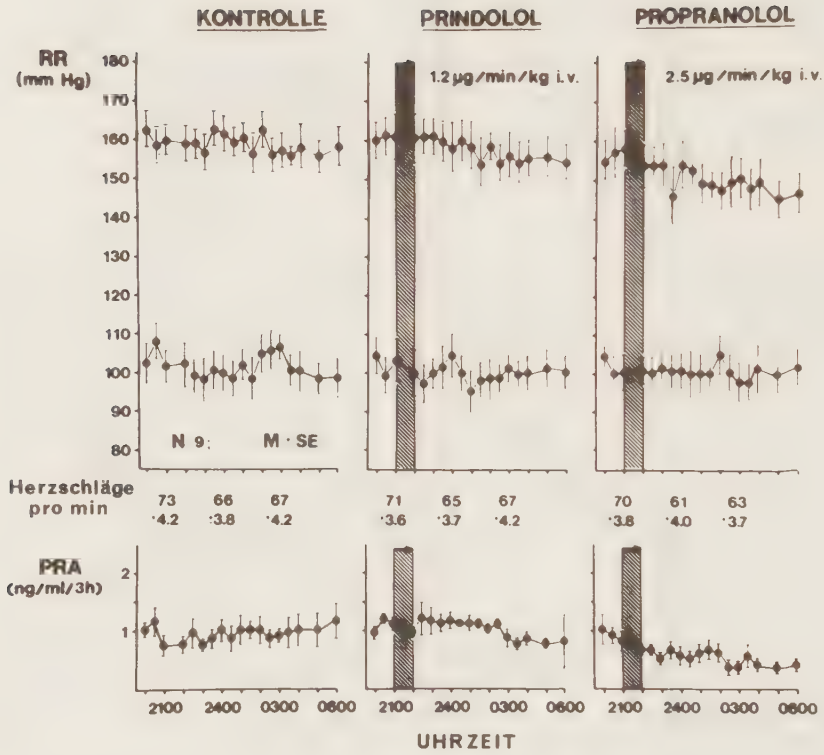

Abb. 4: Einfluß von Prindolol i.v. und Propranolol i.v. auf arteriellen Blutdruck (RR), Herzfrequenz und den Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Reninaktivität bei 9 Patienten mit fixierter essentieller Hypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

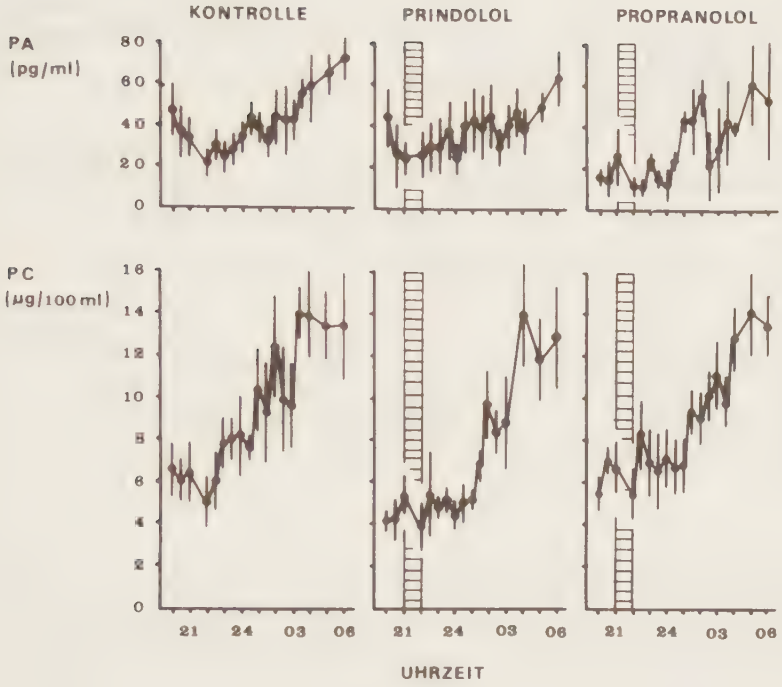

Abb. 5: Einfluß von Prindolol i.v. und Propranolol i.v. auf den Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Aldosteron- (PA) und Plasmacortisolkonzentration bei 9 Patienten mit fixierter essentieller Hypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

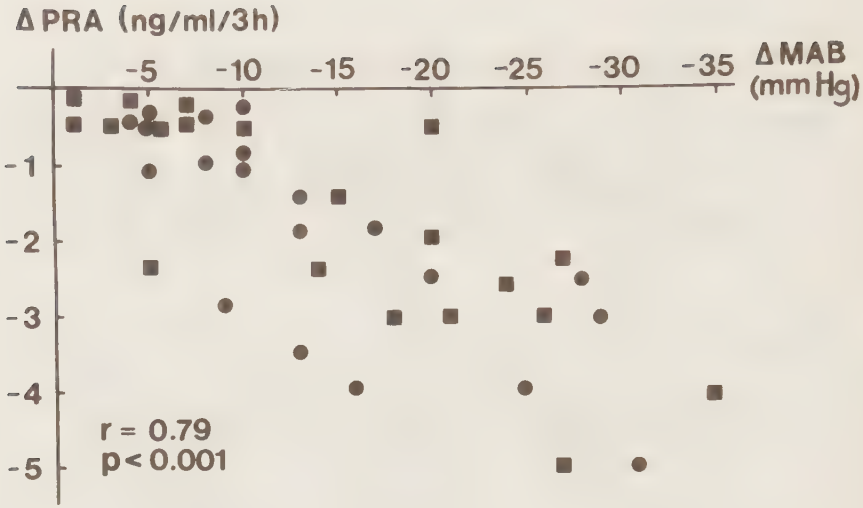

Abb. 6:

Beziehung zwischen Änderungen der Plasma - Reninaktivität (PRA) und des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAB) nach intravenöser Applikation von Prindolol (geschlossene Quadrate) und Propranolol (geschlossene Kreise). Eingetragen sind die Differenzen zwischen den Mittelwerten vor Infusion der Medikamente und den Werten, die eine Stunde nach Infusion gemessen wurden. Als mittlerer arterieller Blutdruck wurde die Summe aus diastolischem Blutdruck und einem Drittel des systolischen Blutdrucks angenommen.

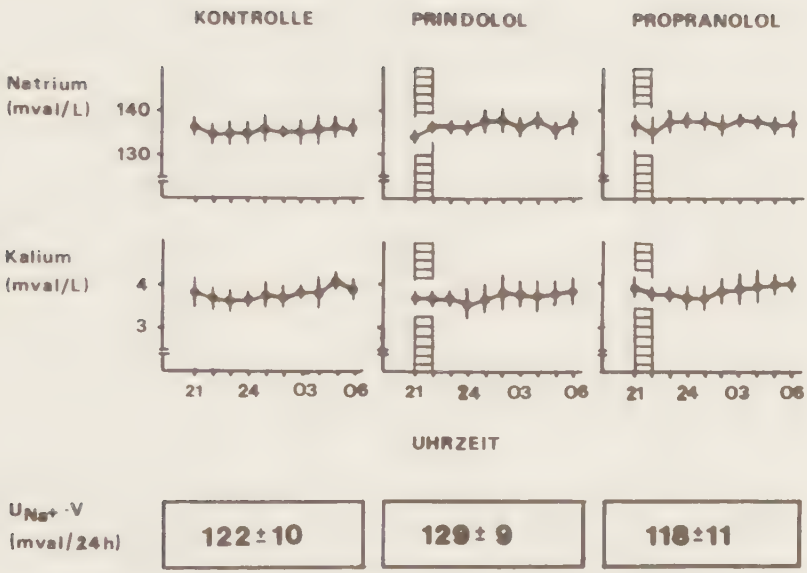

Abb. 7: Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum und renale Natriumausscheidung vor und nach Prindolol i.v. und Propranolol i.v. bei 11 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

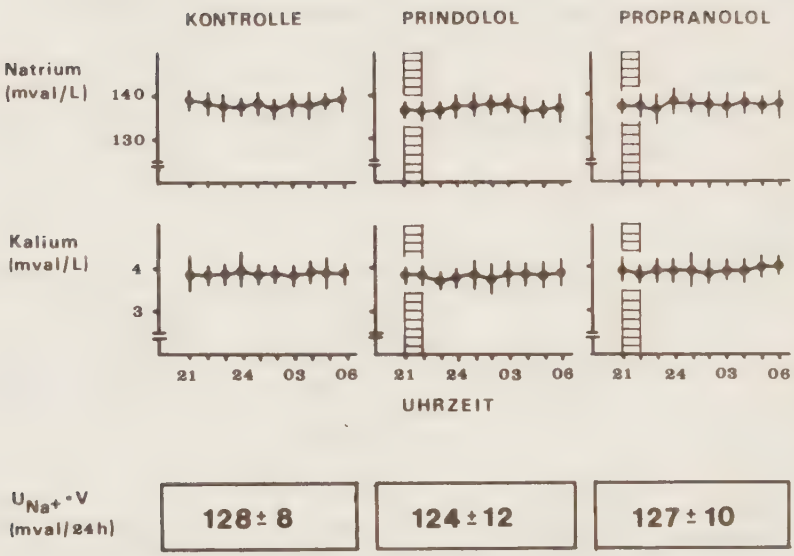

Abb. 8: Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum und renale Natriumausscheidung vor und nach Prindolol i.v. und Propranolol i.v. bei 9 Patienten mit fixierter essentieller Hypertonie. Angegeben sind die Mittelwerte ± S.E.

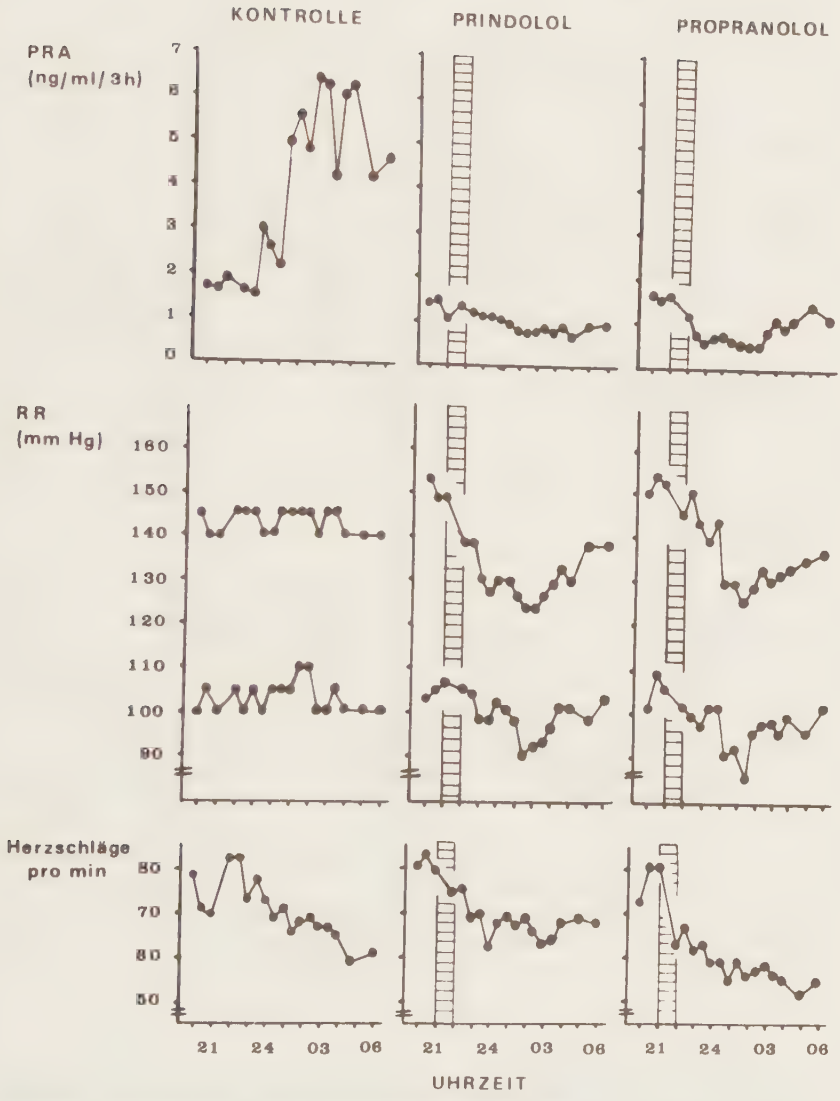

Abb. 9: Typisches Verhalten des arteriellen Blutdrucks (RR), der Herzfrequenz und des Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Reninaktivität (PRA) vor und nach Prindolol i.v. und Propranolol i.v. bei einem Patienten mit Grenzwerthypertonie.

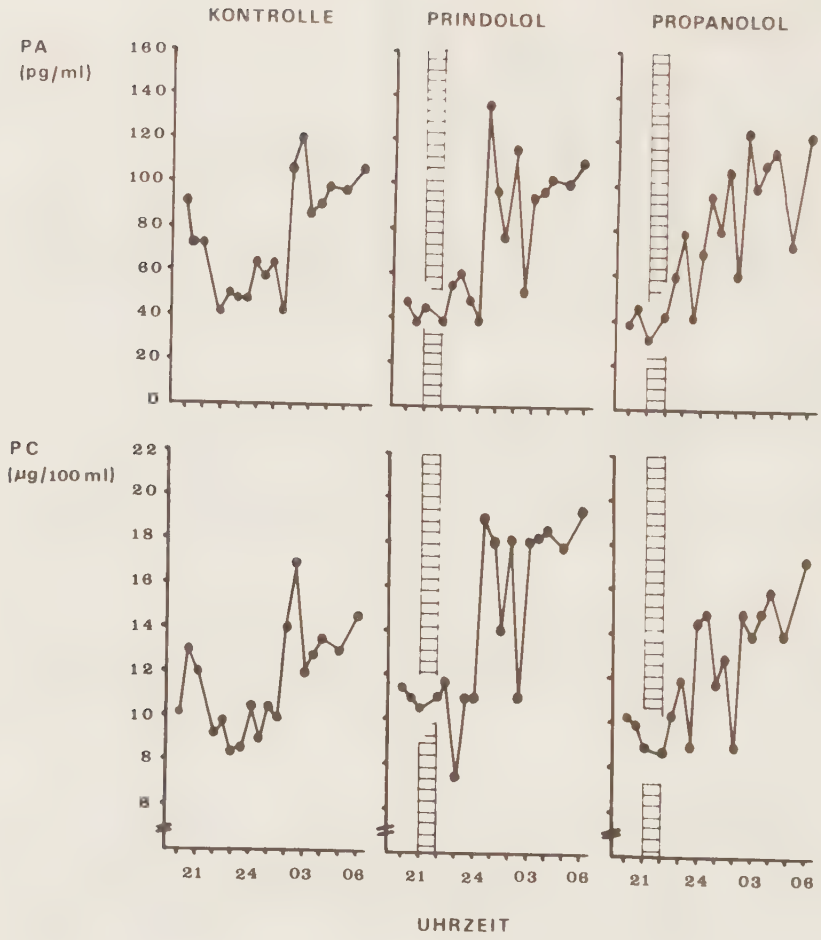

Abb. 1o: Typischer Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Aldosteron- (PA) und Plasma - Cortisolkonzentration (PC) vor und nach Prindolol i.v. und Propranolol i.v. bei einem Patienten mit Grenzwerthypertonie.

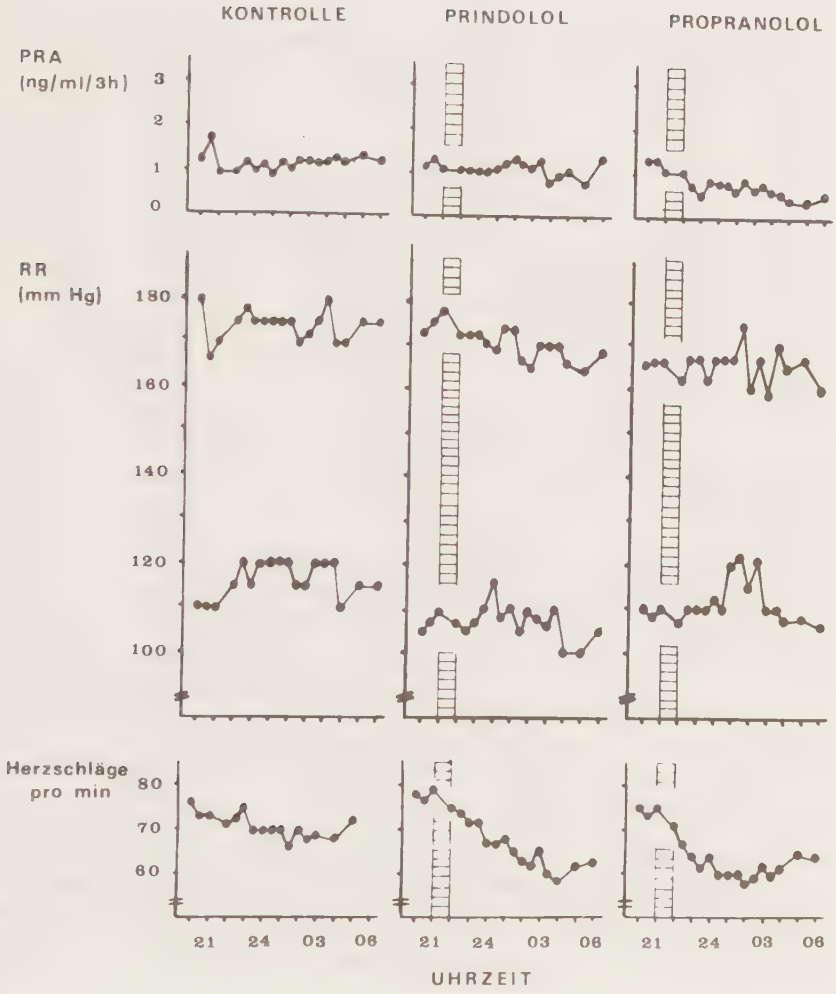

Abb. 11: Typisches Verhalten des arteriellen Blutdrucks (RR), der Herzfrequenz und des Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Reninaktivität (PRA) vor und nach Prindolol i.v. und Propranolol i.v. bei einem Patienten mit fixierter essentieller Hypertonie.

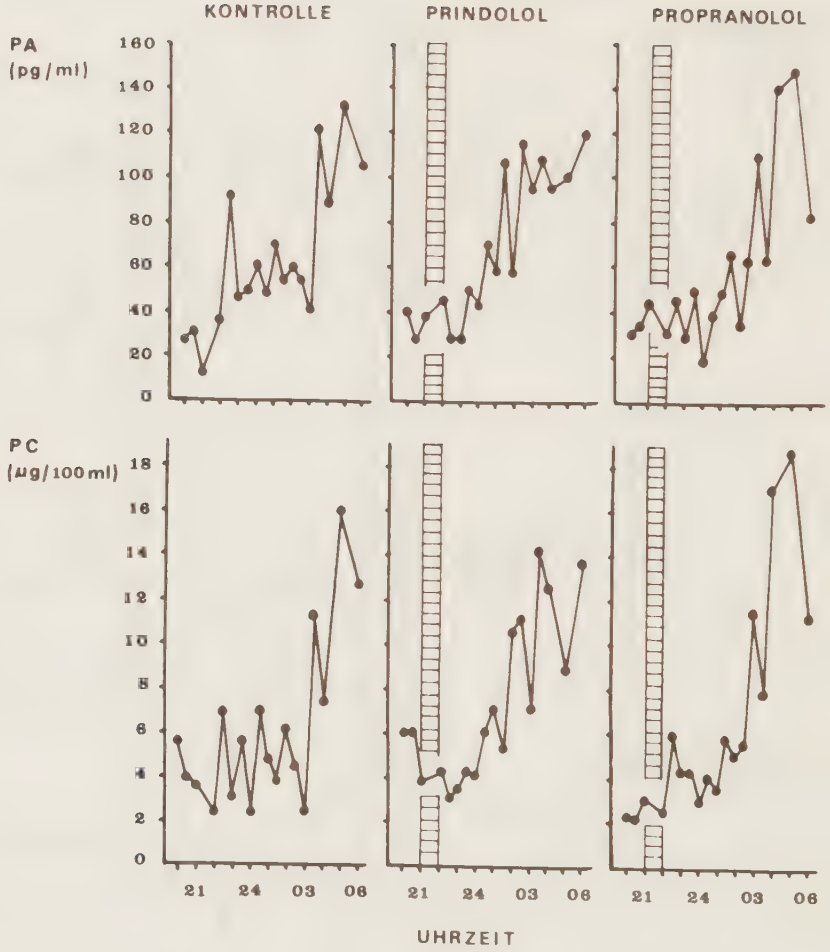

Abb. 12: Typischer Tag - Nacht - Rhythmus der Plasma - Aldosteron- (PA) und Plasma - Cortisolkonzentration (PC) vor und nach Prindolol i.v. und Propranolol i.v. bei einem Patienten mit fixierter essentieller Hypertonie.

1. ABBRECHT P.H., VANDER A.J.: Effect of chronic potassium deficiency of plasma renin activity. J.Clin. Invest. 49: 1510 - 1516, 1970

2. AHLQUIST R.P.: A study of adrenotropic receptors. Am.J. Physiol. 153: 586 - 600, 1948

3. ALEXANDRE J.M., MENARD J., CHEVILLARD C., et al.: Increased plasma renin activity induced in rats by physostigmin and effects of alpha- and beta- receptor blocking drugs thereon. European J. Pharmacol. 12: 127 - 131, 1970

4. ANLAUF M., BOCK K.D.: Hämodynamische Wirkungen der Beta-Rezeptorenblocker bei arterieller Hypertonie. 80. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 1974.

5. ARMBRUSTER H., VETTER W., BECKERHOFF R., et al.: Diurnal variations of plasma aldosterone in supine man: Relationship to plasma renin activity and plasma cortisol. Acta Endocrinol. 80: 95 - 103, 1975

6. ASSAYKEEN T.A., CLAYTON P.L., GOLDFIEN A., et al.: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs. Endocrinology 87: 1318 - 1322, 1970

7. BARAJAS L., LATTA H.: Structure of the juxtaglomerular apparatus. Circ. Res. 21: Suppl. II, 15 - 28, 1967

8. BARRETT A.M., CARTER J.: Comparative chronotropic activity of beta-adrenoceptive antagonists. Br. J. Pharmacol. 40: 373 - 381, 1970

9. BENELLI G., BELLA D.D., GANDINI A.: Angiotensin and peripheral sympathetic nerve activity. Br. J. Pharmacol. 22: 211 - 216, 1964

10. BICKERTON R.K., BUCKLEY J.P.: Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 834 - 836, 1961

11. BIRKENHÄGER W.H., KRAUSS X.H., SCHALEKAMP M.A.D.H. et al.: Antihypertensive effects of propranolol: observations on predictability. Folia Med. Neerl. 14: 67 - 71, 1971

12. BLAINE E.H., DAVIS J.O., PREWITT R.L.: Evidence for a renal vascular receptor in control of renin secretion. Am. J. Physiol. 220: 1593 - 1597, 1971

13. BLAINE E.H., DAVIS J.O., WITTY R.T.: Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa. Circ. Res. 27: 1081 - 1089, 1971

14. BLAIR-WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., et al.: The control of aldosterone secretion. Recent Prog. Horm. Res. 19: 311 - 363, 1963

15. BRAVO E.L., TARAZI R.C., DUSTAN H.P.: On the mechanism of suppressed plasma renin activity during ß-adrenergic blockade with propranolol. J. Lab. Clin. Med. 83: 119 - 128, 1974

16. BRAVO E.L., TARAZI R.C., DUSTAN H.P.: ß-adrenergic blockade in diuretic treated essential hypertensive subjects. New Engl. J. Med. 292: 66 - 70, 1975

17. BRAVO E.L., TARAZI R.C., DUSTAN H.P.: Dissociation between renin and arterial pressure responses to beta-adrenergic blockade in human essential hypertension. Circ. Res. 36 and 37: Suppl. I, 241 - 247, 1975

18. BRUNNER H.R., BAER L., SEALEY J.E., et al.: The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects. J. Clin. Invest. 49: 2128 - 2138, 1970

19. BRUNNER H.R., GAVRAS H., LARAGH J.H.: Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. Circ. Res. 34 and 35: Suppl. I, 35 - 46, 1974

20. BÜHLER F.R., BURKART F., LÜTOLD B.: Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age: A pharmacological tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. Am. J. Cardiol. 36: 353 - 369, 1975

21. BÜHLER F.R., LARAGH J.H., BAER L., et al.: Propranolol inhibition of renin release. New Engl. J. Med. 287: 1209 - 1214, 1972

22. BÜHLER F.R., LARAGH J.H., SEALEY J.E., et al.: Plasma aldosterone - renin interrelationships in various forms of essential hypertension: Studies using a rapid assay of plasma aldosterone. Am. J. Cardiol. 32: 554 - 561, 1973

23. BÜHLER F.R., LARAGH J.H., VAUGHAN E.D.: Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. Am. J. Cardiol. 32: 511 - 522, 1973

24. CAINE M.D., WALTERS W.A., CATT K.J.: Effects of oral contraceptive therapy on the renin-angiotensin system. J. Clin. Endocr. 33: 671 - 676, 1971

25. CANNON P.J., AMES R.P., LARAGH J.H.: Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normal subjects and in patients with hypertensive or renal tubular disease. J. Clin. Invest. 45: 865 - 879, 1966

26. CARTER J.K., MITCHELL H.W., POYSER P.H.: Comparison of some hemodynamic changes between central and intravenous administration of (±)-propranolol in anaesthetized dogs. Proc. Brit. Pharmacol. Soc., Southampton, 28th - 29th March, 34, 1974

27. CASTENFORS J., JOHNSSON H., ORÖ L.: Effect of alprenolol on blood pressure and plasma renin activity in hypertensive patients. Acta Med. Scand. 193: 189 - 195, 1973

28. COHEN E.L., CONN J.W., ROVNER D.R.: Postural augmentation of plasma renin activity and aldosterone excretion in normal people. J. Clin. Invest. 46: 418 - 428, 1967

29. COLLINS J.S., KING J.W.: Pindolol (Visken, LB46), a new treatment for hypertension: report of a mulicentric open study. Curr. Ther. Res. 14: 185 - 194, 1972

30. COLLINS R.D., WEINBERGER M.H., DOWDY A.J., et al.: Abnormally sustanied aldosterone secretion during salt loading in patients with various forms of benign hypertension. Relation to plasma renin activity. J. Clin. Invest. 49: 1415 - 1426, 1970

31. COOTE J.H., JOHNS E.J., MACLEOD V.H., et al.: Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow and adrenergic blockade on plasma renin activity in the cat. J. Physiol.(Lond.) 226: 15 - 36, 1972

32. CRANE M.G., et al.: Effect of ethinyl estradiol (Estinyl) on plasma renin activity. J. Clin. Endocr. 26: 1403 - 1406, 1966

33. CRANE M.G., HARRIS J.J.: Plasma renin activity and aldosterone excretion rate in normal subjects. II. Effect of oral contraceptive agents. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 558 - 562, 1969

34. CRANE M.G. HARRIS J.J.: Effect of aging on renin activity and urinary aldosterone levels. 55th meeting of the Endocrine Society, June 1973, pA-74

35. CRANE M.G., HARRIS J.J., JOHNS V.J.: Hyporeninemic hypertension. Am. J. Med. 52: 457 - 466, 1972

36. DAY M.D., ROACH A.G.: ß-adrenergic receptors in the central nervous system of the cat concerned with control of arterial blood pressure and heart rate. Nature (New Biol.) 242: 30 - 31, 1973

37. DE CHAMPLAIN J., GENEST J., VEYRAT R., et al.: Factors controlling renin in man. Arch. Intern. Med. 117: 355 - 363, 1966

38. DE QUATTRO V., CHAN S.: Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension. Lancet I: 806 - 809, 1972

39. DE QUATTRO V., MIURA Y.: Neurogenic factors in human hypertension: mechanism or myth. Am. J. Med. 55: 362 - 378, 1973

40. DOLLERY C.T., LEWIS P.J., MYERS M.G., et al.: Central hypertensive effect of propranolol in the rabbit. Br. J. Pharmacol. 48: 343, 1973

41. DORPH S., BINDER C.: Evaluation of the hypotensive effect of beta-adrenergic blockade in hypertension. Acta Med. Scand. 185: 443 - 448, 1969

42. DUSTAN H.P., TARAZI R.C., FRÖHLICH E.D.: Functional correlates of plasma renin activity in hypertensive patients. Cirrculation 41: 555 - 567, 1970

43. EPSTEIN S.E., ROBINSON B.F., KAHLER R.L., et al.: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. J. Clin. Invest. 44: 1745 - 1753, 1965

44. ESLER M.D.: Effect of practolol on blood pressure and renin release in man. Clin. Pharmacol. Ther. 15: 484 - 489, 1973

45. ESLER M.D., NESTEL P.J.: Renin and sympathetic nervous system responsiveness to adrenergic stimuli in essential hypertension. Am. J. Cardiol. 32: 643 - 649, 1973

46. FASOLA A.F., MARTZ B.L., HELMER O.M.: Plasma renin activity during supine exercise in offspring of hypertensive patients. J. Appl. Physiol. 25: 410 - 415, 1968

47. FERRARIO C.M., GILDENBERG P.L., McCUBBIN J.W.: Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. Circ. Res. 30: 257 - 262, 1972

48. FRANCIOSA J.A., FREIS E.D., CONWAY J.: Antihypertensive and hemodynamic properties of the new beta-adrenergic blocking agent timolol. Circulation 48: 118 - 124, 1973

49. FROHLICH E.D., TARAZI R.C., DUSTAN H.P., et al.: The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. Circulation 37: 417 - 423, 1970

50. FROHLICH E.D., TARAZI R.C., DUSTAN H.P.: Beta-adrenergic blocking therapy in hypertension: selection of patients. Int. Z. Klin. Pharmacol. Ther. Toxik. 4: 151 - 162, 1971

51. FROHLICH E.D., TARAZI R.C., ULRYCH M., et al.: Tilt test for investigating a neural component in hypertension: its correlation with clinical characteristics. Circulation 36: 387 - 393, 1967

52. FROHLICH E.D., ULRYCH M., TARAZI R.C., et al.: A hemodynamic comparison of essential and renovascular hypertension. Cardiac output and total peripheral resistance in supine and tilted patients. Circulation 35: 289 - 297, 1967

53. GANONG W.F., BIGLIERI E.G., MULROW P.J.: Mechanisms regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids. Recent Prog. Horm. Res. 22: 381 - 414, 1966

54. GIBSON D.G.: Pharmacodynamic properties of beta-adrenergic blocking drugs in man. Drugs 7: 8- 14, 1974

55. GIUDICELLI J., SCHMITT H., BOISSIER J.R.: Studies on d 1-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) - indole (LB 46), a new potent beta adrenergic blocking drug. J. Pharmacol. Exp. Ther. 168: 116 - 121, 1969

56. GORDON R.D., KUCHEL O., LIDDLE G.W., et al.: Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. J. Clin. Invest. 46: 599 - 605, 1967

57. GRIM C., WINNACKER J., PETERS T., et al.: Low renin, "normal" aldosterone and hypertension: circadian rhythm of renin, aldosterone, cortisol and growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 247 - 256, 1974

58. GROSS F.: The regulation of aldosterone secretion by the renin-angiotensin system under various conditions. Acta Endocrinol.(Suppl.)(Kbh.) 124: 41 - 64, 1967

59. HABER E., KOERNER T., PAGE L.B., et al.: Applikation of a radio-immuno assay for angiotensin-I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. Endocr. 29: 1349 - 1355, 1969

60. HANSSON L., ZWEIFFLER A.J.: The effect of propranolol on plasma renin activity and blood pressure in mild essential hypertension. Acta Med. Scand. 195: 397 - 401, 1974

61. HANSSON L.: Beta-adrenergic blockade in essential hypertension: effects of propranolol on hemodynamic parameters and plasma renin activity. Acta Med. Scand. 550: 1 - 40, 1973

62. HELMER O.M., JUDSON W.E.: Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism. Circulation 38: 965 - 976, 1968

63. HODGE R.L., LOWE R.D., VANE J.R.: Effects of alteration of blood volume on the concentration of circulating angiotensin in anaesthetized dogs. J. Physiol. (Lond.) 185: 613 - 617, 1966

64. IMHOF P.: Zur humanpharmakologischen Profilierung von Betablockern im Hinblick auf die Hypertoniebehandlung. Therapiewoche 33: 4281 - 4285, 1975

65. JOHNSON J.A., DAVIS J.O., WITTY R.T.: Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney. Circ. Res. 29: 646 - 653, 1971

66. JOHNSSON G., DE GUZMANN A., BERGMANN H. et al.: The haemodynamic effects of alprenolol at rest and during exercise in hypertensive patients. Pharmacol. Clin. 2: 34 - 41, 1969

67. JOSE A., CROUT J.R., KAPLAN N.M.: Suppressed plasma renin activity in essential hypertension, roles of plasma volume, blood pressure and sympathetic nervous system. Ann. Intern. Med. 72: 9 - 16, 1970

68. JULIUS S., PASENAL A.V., ABBRECHT P.H., et al.: Effect of beta-adrenergic blockade on plasma volume in human subjects. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140: 982 - 985, 1972

69. KATZ F.H., ROMFH P.: Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 819 - 821, 1972

70. KATZ F.H., ROMFH P., SMITH J.: Episodic secretion of aldosterone in supine man: relationship to cortisol. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 178 - 181, 1972

71. KATZ F.H., ROMFH P., SMITH J.: Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 125 - 134, 1975

72. KELLIHER G.J., BUCKLEY J.P.: Central hypotensive activity of dl- and d- propranolol. J. Pharm. Sci. 59: 1276 - 1280, 1970

73. LANDS A.M., ARNOLD A., McAULIFF J.P.: Differentiation of receptor systems activated by sympathicomimetic amines. Nature 214: 597 - 598, 1967

74. LARAGH J.H.: Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. Am. J. Med. 55: 261 - 274, 1973

75. LARAGH J.H., CANNON P.J., AMES R.P.: Aldosterone secretion and various forms of hypertensive vascular disease. Ann. Intern. Med. 59: 117 - 120, 1963

76. LARAGH J.H.,SEALEY J.E., BRUNNER H.R.: The control of aldosterone secretion in normal and hypertensive man: abnormal renin-aldosterone patterns in low renin hypertension. Am J. Med. 53: 649 - 663, 1972

77. LARAGH J.H., SEALEY J.E., LEDINGHAM J.G.G., et al.: Oral contraceptives: renin, aldosterone, and high blood pressure. JAMA 201: 918 - 922, 1967

78. LARAGH J.H. ULICK S., JANUSZEWICZ W., et al.: Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. J. Clin. Invest. 39: 1091 - 1106, 1960

79. LEONETTI G., MAYER G., MORGANTI A.: Hypotensive and renin suppressing activities of propranolol in hypertensive patients. Clin. Sci. 48: 491 - 499, 1975

80. LEWIS P.J., MYERS M.G., REID J.L., et al.: Mechanism of beta-blockade hypotension. New Engl. J. Med. 288: 689 - 690, 1973

81. LOEFFLER J.R., STOCKIGT J.R., GANONG W.F.: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the renal nerves. Neuroendocrinology 10: 129 - 138, 1972

82. LYDTIN H., KUSUS T., DANIEL W., et al.: Propanolol therapy in essential hypertension. Am. Heart J. 83: 589 - 595, 1972

83. MC CUBBIN J.W., PAGE J.H.: Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure. Circ. Res. 12: 553 - 558, 1963

84. MEURER K.A.: Die Bedeutung des sympathico-adrenergen Systems für die Reninfreisetzung. Klin. Wschr. 49: 1001 - 1014, 1971

85. MICHELAKIS A.M., MC ALLISTER R.G.: The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man. J. Clin. Endocr. 34: 386 - 394, 1972

86. MOORE G.E., O'DONNEL S.R.: A potent ß-adrenoceptor blocking drug: 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) indole. J. Pharm. Pharmacol. 22: 180 - 188, 1970

87. MURPHY B.P., ENGELBERG W., PATTEE C.J.: Simple method for the determination of plasma corticoids. J. Clin. Endocr. 23: 293 - 300, 1963

88. MYERS M.G., LEWIS P.G., REID J.L.: Cardiovascular effects of centrally administered d-, l- and dl-propranolol in the conscious rabbit (abstract). Eur. J. Clin. Invest. 3: 257, 1973

89. MYLECHARANE E.J., RAPER C.: Further studies on the adrenergic neuron blocking activity of some ß-adrenoceptor antagonists and guanethidine. J. Pharm. Pharmacol. 25: 213, 1973

90. NASH E.D.: Renin release: further evidence for the role of a tubular natriastat (abstract). Proc. Amer. Ass. Nephrol. 51, 1969

91. NIES A.S., McNEIL J.S., SCHRIER R.W.: Mechanism of increased sodium reabsorption during propranolol administration. Circulation 44: 596 - 604, 1971

92. NIES A.S., SHAND D.G.: Clinical pharmacology of propranolol. Circulation 52: 6 - 15, 1975

93. OPARIL S., VASSAUX C., SANDERS C.A.: Role of renin in acute postural homeostasis. Circulation 41: 89 - 95, 1970

94. PASSO S.S., ASSAYKEEN T.A., OTSUKA K., et al.: Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs. Neuroendocrinology 7: 1 - 10, 1971

95. PATERSON J.W., DOLLERY C.T.: Effect of propranolol in mild hypertension. Lancet 2: 1148 - 1150, 1966

96. POWELL C.E., SLATER J.H.: Blocking of inhibitory adrenergic receptor by a dichloro analog of isoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 122: 480 - 488, 1958

97. PRICHARD B.N.C.: Hypotensive action of pronethalol. Br. Med. J. 1: 1227 - 1228, 1964

98. PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S.: The use of propranolol (inderal) in the treatment of hypertension. Br. Med. J. 2: 725 - 727, 1964

99. PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S.: Treatment of hypertension with propranolol. Br. Med. J. 1: 7 - 16, 1969

100. PRICHARD B.N.C.: Propanolol as an antihypertensive agent. Am. Heart J. 79: 128 - 132, 1970

101. PRICHARD B.N.C., SHINEBOURNE E., FLEMING J., et al.: Hemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propanolol. Br. Heart J. 32: 236 - 240, 1970

102. REID J.L., LEWIS P.J., MYERS M.G., et al.: Cardiovascular effects of intra-cerebroventricular d-, l- and dl-propanolol in the conscious rabbit. J. Pharmacol.Exp. Ther. 188: 394 - 399, 1974

103. SACHS L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, S. 109 - 110, 1969

104. SAMBHI M.P., CRANE M.G., GENEST J.: Essential hypertension: New concepts about mechanism. Ann. Intern. Med. 79: 411 - 424, 1973

105. SCHALEKAMP M.A.D.H., SCHALEKAMP-KUYKEN M.P.A., BIRKENHÄGER W.H.: Abnormal renin haemodynamics and renin suppression in hypertensive patients. Clin.Sci. 38: 101 - 110, 1970

106. SCHRÖDER G., WERKÖ L.: Nethalide, a beta adrenergic blocking agent. Clin. Pharmacol. Ther. 5: 159 - 166, 1964

107. SEALEY J.E., CLARK J., BULL M.B., et al.: Potassium balance and the control of renin secretion. J. Clin. Invest. 49: 2119 - 2127, 1970

108. SHADE R.E., DAVIS J.O., JOHNSON J.A., et al.: Effects of renal arterial infusion of sodium and potassium on renin secretion in the dog. Circ. Res. 31: 719 - 727, 1972

109. SHADE R.E., DAVIS J.O., JOHNSON J.A., et al.: Mechanism of action of angiotensin II and antidiuretic hormone on renin secretion. Am. J. Physiol. 224: 926 - 929, 1973

110. SHINEBOURNE E., FLEMING J., HAMER J.: Effects of beta-adrenergic blockade during exercise in hypertensive and ischaemic heart disease. Lancet II: 1217 - 1220, 1967

111. SIEGENTHALER W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., 322 - 324, 1973

112. SIEGENTHALER W., ZARUBA K., BECKERHOFF R., et al.: The renin angiotensin aldosterone system in several forms of hypertension. In: Research on steroids VI, North Holland Publishing Company, Amsterdam, 273 - 290, 1974

113. SIMPSON F.O.: ß-adrenergic receptor blocking drugs in hypertension. Curr. Ther. 14: 91 - 95, 1973

114. SIMPSON F.O., WAAL-MANNING H.J.: Hypertension and beta-adrenergic blockade. New Horizons Med. 1: 59 - 72, 1970

115. SKINNER S.L., LUMBERS E.R., SYMONDS E.M.: Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. Clin. Sci. 36: 67 - 76, 1969

116. SRIVASTAVA R.K., KULSHRESTHA V.K., SING N., et al.: Central cardiovascular effects of intracerebroventricular propranolol. European J. Pharmacol. 21: 222 - 229, 1973

117. STERN S., HOFFMANN M., BRAUN K.: Cardiovascular responses to carotid and vertebral artery infusions of propranolol. Cardiovasc. Res. 5: 425 - 430, 1971

118. STOKES G.S., WEBER M.A., THORNWELL J.R.: Beta-blockers and plasma renin activity in hypertension. Br. Med. J. 1: 60 - 62, 1974

119. STREETEN D.H.P., ANDERSON G.H., FREIBERG J.M., et al.: Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertensin. New Engl. J. Med. 292: 657 - 662, 1975

120. STUMPE K.O., GRAMANN W., VETTER H., et al.: Effect of acute and chronic ß-adrenergic blockade on blood pressure and the renin angiotensin aldosterone system in essential hypertension. Internationales Hypertoniesymposium, Moskau, 1975. Im Druck.

121: STUMPE K.O., KOLLOCH R., VETTER H., GRAMANN W., et al.: Acute and longterm studies of the mechanisms of action of beta-blocking drugs in lowering blood pressure. Im Druck.

122. STUMPE K.O., VETTER H., HESSENBRUCH V., et al.: Einfluß einer chronischen ß-Rezeptorenblockade auf Blutdruck, Renin-, Aldosteron- und Cortisolsekretion bei essentieller Hypertension. Klin. Wschr. 53: 907 - 911, 1975

123. TAGAWA H., VANDER A.J., BONJOW J.P., et al.: Inhibition of renin secretion by vasopressin in anaesthetized sodium deprived dogs. Am. J. Physiol. 220: 949 - 951, 1973

124. TARAZI R.C., DUSTAN H.P.: Beta-adrenergic blockade in hypertension: practical and theoretical implications of long term haemodynamic variations. Am. J. Cardiol. 29: 633 - 640, 1972

125. TARAZI R.C., FRÖHLICH E.D., DUSTAN H.P.: Plasma volume changes with long term beta-adrenergic blockade. Am. Heart J. 82: 770 - 776, 1971

126. THURAU K., DAHLHEIM H., GRÜNER A.: Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa. Circ. Res. 30: Suppl. 2: 182 - 186, 1972

127. TOBIAN L., TOMBOULIAN, JANECEK J.: Effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. J. Clin. Invest. 38: 605 - 610, 1959

128. TUCK M.L., WILLIAMS G.H., CLAIN J.P. et al.: Relation of age, diastolic pressure and known duration of hypertension to presence of low renin essential hypertension. Am. J. Cardiol. 32: 637 - 642, 1973

129. ULRYCH M., FRÖHLICH E.D., DUSTAN H.P. et al.: Immediate effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. Circulation 37: 411 - 416, 1968

130. VAGNUCCI A.H., McDONALD R.H., DRASH A.L., et al.: Intradiem changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. J. Clin. Endocr. 38: 761 - 776, 1974

131. VANDER A.J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anaesthetized dogs. Am. J. Physiol. 209: 659 - 662, 1965

132. VANDER A.J., CARLSON J.: Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anaesthetized dogs. Circ. Res. 25: 145 - 152, 1969

133. VANDER A.J., MILLER R.: Control of renin secretion in the anaesthetized dog. Am. J. Physiol. 207: 537 - 546, 1964

134. VANDONGEN R.: Adrenergic receptor mechanisms and renin secretion. Aust.N.Z.J.Med. 4: 237 - 242, 1974

135. VEYRAT R., BRUNNER H.R., MANNING E.L., et al.: Inhibition de l'activité de la rénine plasmatique par le potassium. J. Urol. Nephrol. (Paris) 3: 271 - 275, 1967

136. VETTER H., ALASSO J., APPENHEIMER M., et al.: Renin- und Aldosteronsekretion bei essentieller Hypertonie. Schweiz. Med. Wschr. Im Druck.

137. VETTER H., VETTER W.: High titre antiserum specific to aldosterone. J. Steroid Biochem. 5: 197 - 202, 1974

138. VETTER H., VETTER W., SIEGENTHALER W.: Preparation of an antiserum specific to aldosterone and its application in radioimmunoassay. Symposium on radioimmunoassay and related procedures in medicine. International Atomic Energy Agency, Wien. Vol.I, 429 - 436, 1974

139. VETTER W., VETTER H., SIEGENTHALER W.: Radioimmunoassay for aldosterone without chromatographie. 2. determination of plasma aldosterone. Acta Endocrinol. (Kbh) 74: 558 - 567, 1973

140. VETTER W., ZARUBA K., ARMBRUSTER H., et al.: Effect of propranolol and prindolol on renin secretion in normal supine man. Klin. Wschr. 53: 709 - 711, 1975

141. WAGERMARK J., UNGERSTEDT U., LJUNGQUIST A.: Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney. Circ. Res. 22: 149 - 153, 1968

142. WEBER M.A., STOKES G.S., GAIN J.M.: Comparison of the effects on renin release of beta-adrenergic antagonists with differing properties. J. Clin. Invest. 54: 1413 - 1419, 1974

143. WERNING C.: Blutdrucksenkung und Reninsuppression durch Beta-Rezeptorenblockade mit Visken^{R} bei Patienten mit Grenzwerthypertonie. Med. Klin. 68: 1559 - 1563, 1973

144. WERNING C., FISCHER N., KAIP N., et al.: Erhöhte Reninstimulation nach Orthostase bei labiler oder Grenzwerthypertonie. Dtsch. Med. Wschr. 27: 1038 - 1039, 1972

145. WINER N., CHOKSHI D.S., YOON M.S., et al.: Adrenergic receptor mediation of renin secretion. J. Clin. Endocr. 29: 1168 - 1175, 1969

146. WITTY P.T., DAVIS J.O., JOHNSON J.A., et al.: Effects of papaverine and hemorrhage on renin secretion in the nonfiltering kidney. Am. J. Physiol. 221: 1666 - 1671, 1971

147. WOODS J.W., LIDDLE S.W., STAUT E.G.: Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin. Arch. Intern. Med. 123: 366 - 370, 1969

148. ZACEST R., GILMORE E., KOCH-WESER J.: Treatment of essential hypertension with combined vasodilation and ß-adrenergic blockade. New Engl. J. Med. 286: 617 - 622, 1972

149. ZACHARIAS F.J., COWEN K.J.: Controlled trial of propranolol in hypertension. Br. Med. J. 1: 471 - 474, 1970

Herrn Prof. Dr. med. K. O. Stumpe danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Beratung bei der wissenschaftlichen Bearbeitung.

Herrn Dr. med. H. Vetter danke ich für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Den Damen M. Appenheimer, M. Higuchi, A. Lucas, H. Stelkens und H. Weiand sei für die Bestimmungen der Plasma - Reninaktivität und der Plasma - Aldosteron- und - Cortisolkonzentration gedankt.

LEBENSLAUF

23.10.1947 geboren als erstes Kind des kaufm. Angestellten Alfons Gramann und seiner Ehefrau Maria, geb. Boerger, in Elspe

April 1954 Einschulung in die dortige Volksschule

April 1958 Aufnahme in das Neusprachliche Gymnasium in Altenhundem

3.11.1966 Abitur an der gleichen Schule

1.1.1967 - 31.3.1968 Wehrdienst in Marburg und Kassel

SS 1968 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

27.3.1969 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

25.3.1971 Ärztliche Vorprüfung

SS 1971 Studium an der Universität Wien

WS 1971 Fortsetzung des Studiums an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

12.7.1974 Ärztliche Prüfung

1.9.1975 - 30.8.1975 Medizinalassistentenzeit in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn (8 Monate) und in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn (4 Monate)

1.9.1975 Approbation als Arzt

Seit 1.10.1975 Wissenschaftlicher Assistent im Pathologischen Institut der Universität Bonn